



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SELECCIÓN DE SITIOS DE INVESTIGACIÓN

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGA

PRESENTA

DANIELA DENISSE MOYE HOLZ

MÉXICO, D.F.

2011





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	Profesor:	Roberto Carlos Cañas Alonso
VOCAL:	Profesor:	Martha Betancourt Beltran
SECRETARIO:	Profesor:	Abril Aguilar García
1er. SUPLENTE:	Profesor:	Lydia Flores Lugo
2° SUPLENTE:	Profesor:	Jorge Rafael Martínez Peniche

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

Abril Aguilar García

SUSTENTANTE:

Daniela Denisse Moye Holz

DEDICATORIAS

El presente trabajo lo dedico a mi familia ya que gracias a su amor, apoyo, ánimo y confianza pude terminar mi carrera tras un largo trayecto.

Mami, por tu comprensión y paciencia. Por tu consuelo y continua motivación que me impulsa siempre a dar un extra y llegar más lejos. Por tu ejemplo de nobleza, perseverancia y lucha. Porque ser mi gran amiga, compañera y maestra.

Papito, por impulsarme a lograr mis metas y sueños y nunca dejar de ser persistente conmigo y contigo mismo. Por siempre impulsarme a dar más de mi misma y nunca darme por vencida. Por ser tan generoso con tu vida y tu tiempo. Por todas aquellas veces que me diste ánimos ante mis adversidades.

Nany, mi hermana, mi mejor amiga y confidente. Porque nadie me entiende mejor que tú, y tu opinión y respuesta a mis problemas siempre me han ayudado a continuar y dar lo mejor de mí. Porque tu palabra más de una vez me ha dado consuelo y entendimiento. Gracias por caminar conmigo a través de todos estos años, en los que hemos luchado, peleado, llorado y reído juntas.

A mi abuelita Cata y mi abuelita Anita, por todo su cariño, por escucharme en todo momento y su comprensión y preocupación. Por todas sus risas, anécdotas y momentos juntas. Por estar para apoyarme en cualquier momento y cualquier situación.

Alan, por se quien eres y lo importante que eres mi vida. Porque contigo he conocido el mejor lado de mí y de la vida. Por tu amor incondicional, por tu comprensión y paciencia y por tu incansable apoyo. Por tu inspiración y tu alegría que me ayudan día a día a sonreírle a la vida. Contigo me siento fuerte y alegre, y me siento y me sé mejor cuando estoy contigo.

A los que están y ya no están conmigo, porque de todos he aprendido y gracias a ustedes he crecido como persona y soy la mujer que soy.

INDICE

Abreviaciones	5
Glosario	6
1. Resumen	10
2. Introducción	11
3. Justificación	20
4. Objetivos	21
4.1 Objetivo Primario	21
4.2 Objetivo Secundario	21
5. Metodología	22
6. Resultados	23
7. Discusión	39
8. Conclusiones	43
9. Referencias	44
10. Anexos	46
10.1 Anexo 1	46
10.2 Anexo 2	48

ABREVIACIONES

FDA	Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés
ICH/GCP	International Conference of Harmonization/Good Clinical Practices, por sus siglas en inglés
CRO	Clinical Research Organization, por sus siglas en inglés
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
EMA	European Medicines Agency, por sus siglas en inglés
CRF	Case Report Form, por sus siglas en inglés
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency, Japan, por sus siglas en inglés

GLOSARIO

Auditoría: Examinación sistemática e independiente a las actividades y la documentación relacionados al estudio para determinar si las actividades relacionadas al estudio evaluadas se han conducido, y la información ha sido registrada, analizada y reportada de acuerdo al protocolo, los procedimientos normalizados de operación del patrocinador, ICH/GCP y otros requerimientos regulatorios aplicables.

Autoridades Regulatorias: Cuerpos que tienen el poder de regular; autoridades que revisan la información clínica sometida y aquellos que conducen inspecciones.

Comité de Ética: Cuerpo constituido por miembros médicos y no médicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos involucrados en un estudio y proveer la seguridad pública de dicha protección, por la revisión y aprobación/proporcionar opinión acerca del protocolo de estudio, la idoneidad del investigador(es), las instalaciones y métodos y material a ser empleado en la obtención y documentación de consentimiento informado de los sujetos de investigación. Un comité de ética debe actuar conforme a lo descrito en las guías ICH/GCP.

Consentimiento Informado: Documento legal que contiene la explicación del proceso por el cual un sujeto voluntariamente confirma su disposición a participar en un estudio en particular, en donde se le comentan los riesgos y beneficios relevantes para que el sujeto tome libremente la decisión de participar. El Consentimiento Informado debe ser documentado de forma escrita, firmada y fechada y con testigos.

CRF: Formato de Reporte de Caso; documento impreso o electrónico designado para registrar toda la información requerida por un protocolo para ser reportada al patrocinador acerca de cada sujeto de investigación.

CRO: Organización de Investigación Clínica; persona u organización (comercial, académica u otra) contratada por el patrocinador para llevar a cabo una o más funciones y responsabilidades del patrocinador relacionadas con un estudio clínico.

Estudio clínico: Cualquier investigación en sujetos humanos que tiene la intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o farmacodinámicos de un producto(s) de investigación, y/o identificar cualquier reacción adversa a un producto(s) de investigación, y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto(s) de investigación, con el objetivo de determinar su seguridad y/o eficacia.

ICH/GCP: Buenas Prácticas Clínicas en Investigación por sus siglas en inglés; directrices que protegen y proveen la garantía, los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos que participan en investigación clínica. Estándar para el diseño, conducción, desempeño, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de los estudios clínicos que provee la garantía que los datos y resultados reportados sean fidedignos y precisos, y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos de investigación sean protegidos.

Inspección: Acto de las autoridades regulatorias de conducir una revisión oficial de documentos, instalaciones, registros y otros recursos que sean considerados por las autoridades que estén relacionados al estudio clínico y que estén situados en el sitio de investigación, en las instalaciones del patrocinador y/o de la CRO, y otros establecimientos considerados apropiados por las autoridades regulatorias.

Investigador Clínico/Investigador Principal: Persona responsable de conducir un estudio clínico en un sitio de investigación. Si un estudio es conducido por un equipo de individuos en un sitio de investigación, el investigador principal es el responsable por liderar al equipo. Se define así a la persona responsable de la conducción de un estudio clínico que cuenta con experiencia en Investigación y debe ser experto en el ramo.

Monitor Clínico: Personal de un equipo clínico designado para supervisar el progreso de un estudio clínico, y el aseguramiento de que éste se conduce, registra y reporta de acuerdo con el protocolo, PNOs, ICH/GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.

Paciente: Individuo que padece una enfermedad o condición que participa en un estudio clínico, ya sea como control o como receptor del producto de investigación.

Sujeto de Investigación: Individuo sano, que puede o no ser paciente, que participa en un estudio clínico, ya sea como control o como receptor del producto de investigación.

Patrocinador: Individuo, compañía, institución u organización que toma la responsabilidad de iniciar, administrar, y/o financiar un estudio clínico. Un investigador puede ser un patrocinador, cuando éste inicia y conduce, solo o con otros investigadores, un estudio clínico y sus responsabilidades incluyen ambas, las de patrocinador y las de investigador.

Procedimiento Normalizado de Operación: Instrucciones detalladas y escritas para alcanzar la uniformidad en el desempeño de una función en particular.

Producto de Investigación: Una forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que es evaluado o usado como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con autorización para comercialización que se usa en una forma diferente a la forma aprobada, o cuando es usada una indicación no aprobada, o cuando se usa para obtener mayor información acerca del uso aprobado. Un producto de investigación también puede ser dispositivos médicos, tratamientos, productos biomédicos, etc.

Protocolo de Investigación: Documento que describe el objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas, y organización del estudio. El protocolo regularmente provee los antecedentes y la justificación del estudio.

Sitio de Investigación: Localidad donde se llevan a cabo las actividades relacionadas a un estudio clínico. Es definido como la unidad funcional de la institución de Investigación, en donde se llevará a cabo la conducción de un ensayo clínico y que cumple con los requisitos regulatorios mínimos establecidos.

Sub-investigador: Individuo miembro de un equipo de estudio clínico designado y supervisado por el investigador de un sitio de investigación para realizar procedimientos relacionados el estudio clínico y/o realizar decisiones importantes relacionadas al estudio.

1. RESUMEN

Hoy en día, el área de investigación clínica cobra mucha importancia debido a que los protocolos de investigación son el pilar para el desarrollo de nuevos productos médicos para la cura y/o tratamiento de las enfermedades que aquejan a nuestra sociedad.

Los estudios clínicos se llevan a cabo para recolectar los datos necesarios para la toma de decisiones acerca de la seguridad y eficacia de medicamentos, dispositivos y/o procedimientos bajo estudio.³ Los estudios clínicos deben ser conducidos por médicos investigadores que son seleccionados por el patrocinador de acuerdo con el tipo y fase del estudio clínico, así como el del área terapéutica.

Los patrocinadores de dicha investigación, seleccionan a los médicos investigadores para que los productos de investigación puedan ser probados tanto en su seguridad como en eficacia. La selección de los sitios de investigación se realiza a través del proceso de factibilidad de sitios de investigación, con la finalidad de evaluar el potencial de médico y las instalaciones para la atención de los pacientes, para que el patrocinador pueda cerciorarse de que el equipo que vaya a participar siga y conduzca el protocolo con un riguroso apego a lo establecido en el mismo para que se obtengan las pruebas necesarias y reportes escritos requeridos.¹ La misión de un sitio seleccionado para la investigación es la conducción de los estudios clínicos de manera ética y con apego a los lineamientos internacionales, nacionales y locales estipulados que tienen como finalidad la protección y confidencialidad de los sujetos que estarán participando en la investigación.

Los patrocinadores dedicados a la investigación clínica y preclínica, tienen un amplio rango de obligaciones, incluyendo la responsabilidad de la selección, el entrenamiento, apoyo, coordinación y monitoreo a los investigadores y sus equipos. Un requerimiento básico e indispensable para los investigadores es el cumplimiento estricto² del protocolo y la documentación cuidadosa de las condiciones clínicas de los sujetos, para demostrar que éstos cumplen con todos los requisitos para participar en dicho protocolo, como son criterios de inclusión y

de exclusión y permitir la evaluación de las respuestas por parte de los sujetos y/o pacientes al producto médico en investigación o de cualquier complicación¹.

Sin embargo, la mala conducción de los estudios clínicos desafortunadamente no es rara.³ Por lo anterior, la selección de los sitios de investigación para que lleven a cabo un estudio clínico es un proceso determinante en cómo se llevará a cabo el estudio, la calidad de los resultados que se obtendrán y la calidad del mismo.⁴

Hoy en día, los patrocinadores tienen procesos descritos de selección de sitios, sin embargo, deben adoptar los mismos junto con herramientas que les faciliten la selección adecuada de los sitios de investigación que participarán en un estudio. Estos procesos y herramientas pueden proveer información de manera más objetiva para ayudar a identificar aquellos sitios que tengan mayores probabilidades de obtener los resultados que el patrocinador espera y pronosticar el desempeño del sitio y del estudio.⁴

En el presente trabajo se pretende demostrar la importancia y el impacto que tiene una buena selección de sitios de investigación y/o investigadores; haciendo hincapié en lo que pudiera ocasionar la selección de un mal sitio de investigación y su repercusiones tanto para el estudio en sí, como en la inversión del patrocinador tanto de sus recursos financieros como humanos en la conducción del protocolo, lo que implica para el medicamento estudiado y la aprobación del mismo para ser comercializado, y lo más importante, las repercusiones que puede llegar a tener con los sujetos que participan en el estudio.

2. INTRODUCCIÓN

La historia de la investigación clínica tiene sus orígenes desde años antes de Cristo, y han dado la base a la conducción de estudios para la investigación y comercialización de nuevos medicamentos, dispositivos médicos, procedimientos clínicos y otros, pero más que nada, la conducción ética de éstos.

De hecho, los estudios clínicos son el invento médico que ha contribuido al desarrollo de una gran mayoría de los medicamentos, dispositivos y procedimientos que salvan vidas conocidos hoy en día.⁶

Uno de los orígenes de la investigación clínica data de los años 1550 A.C. en Egipto, donde las medicinas y las fórmulas se usaban para ayudar a curar a los enfermos por siglos. Los antiguos egipcios regularmente documentaban sus prescripciones, pero no hay prueba alguna de que funcionaran.⁶

En los años 600 A.C. en el libro de Daniel, la Biblia describe lo que pudo haber sido el primer estudio comparativo. Daniel probó 2 dietas para ver cuál era más saludable, una dieta vegetariana o una dieta rica en carnes y vino, descubriendo tras 10 días que la dieta vegetariana fue elegida como la más saludable.⁶

Los estudios científicos empiezan a tener una mayor importancia a partir de 1754, cuando el cirujano James Lind descubrió que los frutos cítricos prevenían el escorbuto probando diferentes alimentos fuera de Salisbury. Este descubrimiento lo llevó a salvar muchas vidas de marineros in Inglaterra.⁶

En 1776, Edward Jenner condujo el estudio famoso que probó la inoculación que podía prevenir la varicela. El estudio de Jenner fue el primer paso hacia la vacunación masiva que conquistaron a las epidemias como la tifoidea, la fiebre amarilla, polio y sarampión.⁶

En 1946, el epidemiólogo británico, Sir Austin Bradford Hill puso a pacientes en grupos experimentales y de control de manera aleatoria. Esto eliminaba cualquier sesgo – solo el medicamento de estudio podría demostrar diferencias en la salud de ambos grupos.⁶

Desafortunadamente a lo largo de la historia de la investigación han habido varias tragedias que han involucrado a humanos, y mucha gente ha sido lastimada como resultado de su participación inconciente en la investigación.⁷

La historia moderna de la protección de sujetos comienza con el descubrimiento de atrocidades cometidas por médicos Nazis durante el holocausto de la Segunda Guerra Mundial.⁷

Tras la guerra mundial, estos médicos fueron sometidos a procedimientos y juicios penales. Desafortunadamente los jueces no contaban con fundamentos en la ley por las cuales juzgar a los médicos Nazis. Por tanto, se desarrollaron 10

principios para este propósito, y éstos formaron las bases que constituyeron el Código de Nuremberg para la investigación en donde se involucraba sujetos humanos. Los principios de este código incluyen:

- El consentimiento voluntario es esencial.
- Los riesgos en la investigación deben ser minimizados.
- La investigación debe beneficiar a la sociedad.
- La investigación debe estar basada en estudios preclínicos en animales.
- Los sujetos tienen el derecho de terminar su participación en la investigación.⁷

El Código de Nuremberg fue el primer documento internacional que abogó por la participación voluntaria y el consentimiento informado.¹²

Sin embargo, el Código de Nuremberg no tuvo tanto impacto ni aceptación en algunos países, como en Estados Unidos. Fue después, que en base al Código de Nuremberg y la Declaración de Génova (1948) se creó la Declaración de Helsinki. Ésta se adoptó por primera vez por la Asamblea Médica Mundial en 1964, y ha sido revisada en 1975, 1983, 1996, 2000 y 2008 y es la base para las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) utilizadas hoy en día.⁷

De acuerdo a la FDA, GCP es el estándar mínimo para el diseño, conducción, desarrollo, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de los estudios clínicos. El cumplimiento de estos estándares provee un seguro público para que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de estudio sean protegidos, consistentes con los principios que originaron la declaración de Helsinki, y que los datos del estudio sean creíbles.⁸

Las bases de la Declaración de Helsinki son las siguientes:

- El bienestar de los sujetos esta por encima de los intereses de la sociedad y la ciencia.
- Protección especial a población vulnerable.
- Procedimientos especiales deben estar detallados en un protocolo, que debe ser sometido a un Comité de Ética.

- Evaluaciones a riesgos y beneficios a los sujetos u otros es requerido antes de conducir un estudio de investigación.
- Los sujetos deben ser voluntarios informados.
- El consentimiento informado debe estar documentado⁹

Uno de los ejemplos más tristes sobre el abuso en la investigación en humanos es el estudio del Servicio de Salud Público en Estados Unidos acerca de la progresión de sífilis en hombres afroamericanos pobres y analfabetos en el área rural de Tuskegee, Alabama (1932 – 1972). Se suponía que el estudio estaba planeado para durar 6 meses, pero los investigadores estaban obteniendo buena información y decidieron continuarlo.¹⁰ Aún cuando se proporcionaron exámenes médicos gratuitos, no se comunicó a los sujetos acerca de su enfermedad. Cuando una cura probada y aprobada para esta condición (la penicilina) estuvo disponible en 1950, el estudio continuó hasta 1972 negándoles el tratamiento a los sujetos. En algunos casos, cuando los sujetos eran diagnosticados con sífilis por otros médicos, los investigadores intervenían para prevenir el tratamiento por que los investigadores querían conocer la historia natural de la enfermedad, en este caso de la sífilis y muchos sujetos murieron por esta causa durante su estudio.¹⁰

Otro caso trágico en la historia del desarrollo de medicamentos sucedió a finales de 1950, cuando la talidomida fue aprobada como un sedante en Europa; éste no fue aprobado en Estados Unidos por la FDA. El medicamento era prescrito para controlar el sueño y la náusea a lo largo del embarazo, pero se descubrió que la administración de éste durante el embarazo causaba focomelia en los fetos. Muchas pacientes no sabían que estaban consumiendo un medicamento que no estaba aprobado por la FDA, ni tampoco dieron su consentimiento. Cerca de 12 000 bebés nacieron con deformaciones severas debido a la talidomida.¹⁰

Audiencias en el Senado de EUA surgieron a continuación y en 1962 las “Enmiendas Kefauver” al Food, Drug and Cosmetic Act (Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos) fueron aprobados para asegurar la eficacia y seguridad de los medicamentos. Por primera vez, los fabricantes de medicamentos requirieron probar a la FDA la efectividad de sus productos antes de sacarlos al mercado.¹⁰

La Ley Nacional de Investigación (1974) fue creada por la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en Investigación Biomédica y de Comportamiento, cuya responsabilidad era identificar el comportamiento de las investigaciones que involucraban a humanos y desarrollar guías que deben ser seguidas para asegurar que dicha investigación sea conducida de acuerdo a estos principios.¹⁰

La Comisión redactó el Reporte Belmont, un documento fundacional para la ética en la investigación con humanos en Estados Unidos.¹² El Reporte Belmont, creado en 1974, es una declaración de principios éticos básicos que rodean la conducción de una investigación con sujetos humanos. Establece 3 principios éticos básicos – respeto por las personas, beneficio y justicia – que son el pilar de las regulaciones que involucran a los sujetos humanos en la investigación.¹⁰

Hoy en día, los estudios de investigación clínica son el pilar para el desarrollo de medicamentos, dispositivos y procedimientos para la cura y/o tratamiento de las enfermedades existentes hoy en día y que afectan a nuestra sociedad.

Sin embargo, aún cuando el propósito principal de la investigación clínica es el entender las causas, desarrollo y efecto de las enfermedades para mejorar las intervenciones tanto preventivas, como terapéuticas y de diagnóstico (métodos, procedimientos y tratamientos) éstas deben ser evaluadas continuamente a través de los comités de ética para evaluar la investigación en su seguridad, efectividad, eficiencia, accesibilidad y calidad.¹¹

Los estudios clínicos se llevan a cabo para recolectar los datos necesarios para proveer información para la academia, la industria y las regulaciones para tomar decisiones acerca de la seguridad y eficiencia de medicamentos, dispositivos o procedimientos preventivos y/o de tratamiento que estén bajo estudio.²

Para llevar a cabo los estudios de investigación clínica, los patrocinadores seleccionan investigadores que prueben sus productos. Generalmente éstos son compensados por su tiempo, esfuerzo y sus gastos, por lo cual se espera que sigan el protocolo rigurosamente, obtengan las pruebas necesarias y reportes escritos.¹

Los patrocinadores de investigación clínica son responsables de la implementación y mantenimiento del aseguramiento de la calidad en los protocolos de estudio, con sistemas de calidad con PNOs explícitos que aseguren que los estudios se conduzcan y que los datos se generen, registren y reporten en cumplimiento al protocolo, ICH/GCP y los requerimientos regulatorios que apliquen.²

Los patrocinadores tienen un amplio rango de obligaciones incluyendo la responsabilidad en la selección, entrenamiento y apoyo a los investigadores. El investigador(es) debe estar calificado por entrenamiento y experiencia, además debe tener los recursos adecuados, así como infraestructura, las instalaciones y recursos y personal adecuados, etc., para conducir apropiadamente el estudio. Previo a que el investigador convenga llevar a cabo un estudio clínico, el patrocinador debe proveerle el protocolo y la información relevante al producto en estudio, para que el investigador y el comité de ética correspondiente puedan revisar la información y así decidir si llevar o no a cabo el estudio propuesto.² El investigador clínico debe cumplir con todas las calificaciones especificadas por los requerimientos regulatorios aplicables, y debe proveer la evidencia de dichas calificaciones. El investigador debe cumplir con ICH/GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.⁵

La misión de un sitio de investigación es conducir éticamente estudios clínicos mientras se protege y se cuida a los pacientes, ya que ningún tipo de investigación justifica que no se salvaguarde la seguridad y derechos de los pacientes. Los criterios éticos y científicos para los estándares de un estudio de investigación han sido definidos por la Declaración de Helsinki, en las regulaciones de la FDA y en las guías ICH/GCP. Las guías ICH/GCP son el mínimo indispensable con el que deben de cumplir todos los actores involucrados en un estudio clínico (patrocinador, comité de ética, investigador, etc.).¹²

La calidad de los estudios clínicos es altamente dependiente en la habilidad de los sitios de investigación de llevar a cabo sus responsabilidades. A medida que los protocolos de estudio se vuelven cada vez más complejos y el desarrollo clínico adquiere un alcance más global, la habilidad de cumplir completamente con las

necesidades de los sitios de investigación también se ha convertido en un factor crítico en el aseguramiento de un resultado exitoso del estudio.¹³

En el núcleo del proceso de un estudio clínico está la dependencia en la conducta, la disponibilidad y diligencia de los investigadores para llevar a cabo o supervisar el estudio. Los investigadores deben asegurar la adhesión al protocolo de estudio, los requerimientos regulatorios y los estándares de ICH/GCP en la conducción del mismo.²

Para asegurar que los investigadores están siguiendo el protocolo, cumpliendo con los requisitos regulatorios y los estándares de ICH/GCP, y recolectando y reportando datos de calidad, los patrocinadores de los estudios clínicos monitorean y auditan el progreso y los procesos de los estudios clínicos llevados a cabo por los investigadores e implementan sistemas de calidad que aseguren lo anterior, a través de auditorías a los sitios de investigación.²

Las autoridades regulatorias (FDA, EMA, PMDA, etc.), para asegurar que los derechos y seguridad de los pacientes sean salvaguardados y asegurar la buena conducción de estudios y la obtención de datos confiables, realizan inspecciones rutinarias. Estas inspecciones implican visitas a los sitios de investigación y el examen de los registros de los sujetos por un oficial asignado. Los estudios son evaluados y clasificados como (1) libres de deficiencias y por tanto como satisfactorios, (2) generalmente aceptables pero con deficiencias que requieren modificaciones, (3) con deficiencias serias que requieren respuesta detallada por escrito por parte del investigador indicando cómo y cuándo se ha resuelto el problema, o (4) con serias deficiencias que ameritan una inspección detallada "por causa" posterior.¹

Las auditorías o inspecciones "por causa" son aquellas que se llevan a cabo cuando investigadores no han sido sometidos a auditorías y/o inspecciones de rutina o si las autoridades regulatorias reciben alguna queja acerca del médico de parte de algún patrocinador; si los datos de un estudio parecen demasiado "limpios" o si un médico ha enrolado a un gran número de sujetos a partir de su práctica que parezca más de lo realista posible. Las inspecciones por causa pueden resultar en la descalificación de algún investigador o la restricción al

acceso a nuevos medicamentos, cuando se determina un incumplimiento severo o mala conducta científica por parte del investigador/sitio de investigación.¹

La mala conducta científica se define como la fabricación, falsificación, plagio o cualquier otra desviación seria de las prácticas científicas aceptadas cuando se propone, conduce o reporta investigación.³ La mala conducta de un investigador durante un estudio clínico puede resultar, entre otras determinaciones, en la clausura o descalificación del sitio de investigación para dicho estudio, lo que puede ocasionar pérdidas de recursos para el patrocinador, pérdida de datos y retrasos en la aprobación de su producto para su comercialización.

Por las razones anteriormente citadas, el ambiente actual ha hecho la identificación de sitios y sus calificaciones un reto para las CRO y los patrocinadores. Las compañías han recurrido a modelos para asignar recursos adecuados para maximizar una entrega exitosa de este primer paso crucial de la puesta en marcha de un estudio¹⁴, que consiste en la buena selección de los investigadores/sitios de investigación que puedan prometer el desarrollo exitoso del estudio con resultados confiables y con calidad, y ante todo el debido cuidado de los sujetos/pacientes de estudio.

Los patrocinadores evalúan a los sitios de investigación en factores como la experiencia en la conducción de otros protocolos, calidad de datos, velocidad y fiabilidad en el reclutamiento de pacientes, las instalaciones del sitio (personal e infraestructura), respeto por fechas, número de aclaraciones de datos, reportes de inspecciones, y más. Esta información se obtiene a partir del historial del investigador y del sitio durante los estudios de investigación clínica en los que haya participado o bien a partir de bases de datos y/o métricas que se mantengan sobre el desempeño de los investigadores y los sitios de investigación durante estudios clínicos. Los patrocinadores que necesitan escoger sitios de investigación para el registro temprano de estudios tienden a colaborar con sitios eficientes que son capaces de la máxima calidad.¹²

La selección de los sitios de investigación se realiza durante el proceso de factibilidad del sitio de investigación para llevar a cabo el estudio. Este proceso

consiste en la invitación y selección de los sitios de investigación para llevar a cabo un estudio clínico.

Un proceso de factibilidad preciso y eficiente de sitios puede ser invaluable para mejorar la selección de sitios y en última instancia en acelerar el desempeño en la conducción del estudio, calidad y costos.⁴

Actualmente, una de las herramientas más usadas por algunos patrocinadores y CRO durante este proceso es el cuestionario de factibilidad, el cuál busca obtener información acerca del sitio para poder tomar la decisión acerca de si es o no adecuado para el estudio. Un cuestionario de factibilidad cuidadosamente construido e implementado es otra herramienta que ayudará a determinar en dónde llevar a cabo estudios, basados en la capacidad de los pacientes y del investigador y el interés de las regiones locales, entre otros factores. También se obtendrá la retroalimentación temprana en la región de estudio en cuanto al diseño del estudio para que se pueda definir si es viable o no, antes de decidir comenzar el estudio.¹⁵

Algunas otras empresas y CRO realizan el proceso de factibilidad por medio de visitas a los sitios potenciales para una evaluación que les proporcione la información necesaria para la decisión sobre la selección de éste. Una visita de factibilidad detallada es parte de un proceso crítico en la planeación y conducción exitosa de estudios clínicos. El entender los estándares de atención médica, los sistemas locales de salud, requerimientos regulatorios locales y paradigmas sobre el tratamiento en estudio son esenciales para determinar la viabilidad de un estudio en sitios de investigación bajo escrutinio.

Los patrocinadores basan su decisión acerca de la selección y la inversión de recursos humanos, económicos y materiales sustanciales para iniciar y comprometer a los sitios de investigación basados en evaluaciones provistas por los procesos de factibilidad.⁴

La mayoría de los estudios clínicos tienen retrasos durante el proceso de puesta en marcha del estudio, y la mejora en el proceso de factibilidad puede traducirse en millones de dólares en la optimización directa de la inversión y en un

desempeño más rápido en la puesta en marcha de un estudio, y en última instancia en el desarrollo exitoso y satisfactorio del mismo.⁴

ICH/GCP declara que los sitios deben demostrar su habilidad de reclutar el número requerido de sujetos en el tiempo convenido de reclutamiento.⁴ Durante la visita evaluación al sitio de investigación, los investigadores son interrogados acerca de sus tácticas de reclutamiento para poder reclutar el número requerido de pacientes. En México, los pacientes son reclutados a partir de la práctica privada del investigador, o a partir de otro tipo de tácticas de reclutamiento como puede ser el uso de publicidad.

3. JUSTIFICACIÓN

Hoy en día, principalmente la industria farmacéutica lleva a cabo estudios de investigación clínica para comprobar la seguridad y eficacia de sus productos previo a su comercialización o incluso de sus productos comercializados ya que éstos continúan dentro de programas y estudios de farmacovigilancia. Esta investigación la debe llevar a cabo investigadores calificados, probando dicho medicamento en pacientes/sujetos de investigación, que voluntariamente acepten participar en el estudio. De acuerdo a ICH/GCP los investigadores tienen la responsabilidad de conducir el estudio con bases éticas, salvaguardando la seguridad y derechos de los pacientes, pero con la finalidad de entregar al patrocinador, resultados y datos seguros, veraces, confiables y con calidad.⁵

Para poder obtener dichos datos y resultados, los investigadores (o los sitios de investigación) deben conducir el estudio en apego estricto al protocolo propuesto por el patrocinador, con ética y calidad.

Sin embargo, en la práctica actual se ha visto que se han incluido investigadores que no cumplen con lo anterior. Llevan a cabo estudios sin darles importancia, no llevan a cabo las actividades descritas por el protocolo y por ende no llevan a cabo el estudio con calidad, no entregan resultados con las características mencionadas, e inclusive podrían estar poniendo en riesgo tanto la seguridad como los derechos de los sujetos al no cumplir con las obligaciones y las

responsabilidades establecidas para la investigación clínica por los diferentes órganos reguladores.

Por otro lado, también existen aquellos casos en que los investigadores por falta de experiencia en el manejo y conducción de estudios no cumplen con los requerimientos y es responsabilidad del patrocinador entrenar y reentrenar a estos sitios seleccionados para el desarrollo de la investigación de lo contrario, el resultado se verá reflejado en falta de calidad de los datos lo que habla de una mala la conducción, que incluso puede poner en riesgo la seguridad de los pacientes participantes.

Es por lo anterior, que se busca resaltar la importancia y el impacto que tiene el proceso de selección de los sitios de investigación en la buena o mala conducción de un estudio, así como los resultados que se obtengan de éste, además de las repercusiones que pudieran ocasionarse a partir de lo anterior.

De la misma forma, también se busca demostrar que la implementación de nuevas herramientas puede mejorar la búsqueda y selección de estos sitios, o también buscar formas en que los sitios de investigación puedan mejorar en sus respectivas áreas de oportunidad.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Primario

Demostrar la importancia y el impacto que tiene la selección de sitios de investigación y/o investigador(es) y sus equipos para el desarrollo y conducción de un protocolo de Investigación clínica y las repercusiones que tiene un mal proceso de selección.

4.2 Objetivo Secundario

Demostrar la importancia de implementar métodos bien establecidos y la necesidad de nuevas herramientas para la conducción de un proceso de factibilidad exitoso que pueda mejorar la búsqueda y selección de investigadores que cumplan con los requisitos necesarios e indispensables para llevar a cabo el

desarrollo y conducción de protocolos de investigación y que pudieran garantizar un buen apego en la conducción de éstos así como en la calidad de los datos que pudieran entregar, información y resultados confiables, veraces y con calidad científica.

5. METODOLOGÍA

El trabajo presente es una revisión retrospectiva acerca de la selección de los investigadores y sus sitios o centros de investigación para la conducción y desarrollo de los estudios clínicos.

Se leyeron 53 artículos sobre investigación clínica, acerca de la implementación de calidad en los estudios clínicos y/o en los sitios de investigación, la mala conducción de los estudios clínicos, la mala conducta científica por parte de los investigadores, los procesos de factibilidad en los estudios clínicos, la implementación de guías y prácticas en la conducción de los estudios, etc.

De los artículos leídos, se utilizó la información de 18 de los 53 artículos para el presente trabajo, esto se debe a que no existe un gran número de artículos o referencias bibliográficas que discutan el tema que se está tratando. Además, no se encontraron artículos relacionados al tema que consideraran a México únicamente. Los 18 artículos utilizados (referencias 1-5, 7, 8, 11-16, 18-22) discuten y analizan la mala conducta científica en la investigación clínica, los procesos de selección e identificación de los sitios y sobre los procesos de factibilidad y elección de sitios de investigación. Estos 18 artículos utilizados contienen la información que se consideró útil y relevante para el presente trabajo. La información utilizada es de carácter internacional. Los otros 35 artículos revisados que no se utilizaron como referencia en el presente trabajo contienen información que no se pretende discutir en el presente trabajo y no contienen información que complementen o sea relevante al tema que se está tratando.

Los artículos leídos y utilizados se obtuvieron a partir de revistas de investigación de prestigio y reconocidas internacionalmente en el ámbito médico y de investigación. También, se obtuvieron artículos del sitio de internet "Applied Clinical Trials", sitio dedicado a la investigación clínica con artículos, publicaciones e

información de interés para patrocinadores, sitios de investigación, CROs y autoridades regulatorias. Los artículos de los cuales se extrajo la información para el trabajo no están relacionados entre sí en cuanto a metodología, resultados, objetivos, etc.

Se eligieron al azar y se revisaron 10 reportes de auditoría de la FDA a investigadores que al ser auditados incurrieron en mala conducta científica y recibieron cartas de notificación de proceso de descalificación. Estos reportes se obtuvieron de la página de internet de la FDA. (<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/DisqualifiedRestrictedAssuranceList/default.htm>).

Entre los artículos revisados y analizados, también se tomaron en cuenta aquellos con información acerca del proceso de factibilidad que se lleva a cabo para seleccionar a los sitios de investigación e investigadores que participarán en un estudio clínico, así como también aquellos que proponen nuevas estrategias para mejorar dicho proceso.

6. RESULTADOS

Al evaluar a los sitios de investigación, los patrocinadores toman en consideración ciertos factores que describen al sitio y su desempeño como son la calidad de datos, la velocidad y la fiabilidad en el reclutamiento de pacientes, número de violaciones al protocolo, las instalaciones del sitios (personal e infraestructura), respeto por fechas límites para los datos, número de aclaraciones de datos, reportes de auditorías, etc.

Se ha visto que la conducción de los estudios en cuanto al apego al protocolo y regulaciones no es perfecta ni está libre de problemas, complicaciones, desviaciones y discrepancias. En la conducción de los estudios de investigación, este tipo de problemas o deficiencias pueden ser deliberados o involuntarios. En la investigación los mismos investigadores pueden incurrir en lo que se llama mala conducta científica o conducta inapropiada en la investigación, ya sea deliberadamente, por inexperiencia o incompetencia.

Previo a que un investigador acepte participar en un estudio clínico, debe conocer a fondo las obligaciones y responsabilidades que adquirirá al convenir con el patrocinador su participación en el estudio. En ocasiones, los investigadores no conocen a fondo las ICH/GCP y las regulaciones locales para conocer las responsabilidades y obligaciones que adquieren al ser un investigador clínico. Hay ocasiones, que por no conocer lo anterior, los investigadores pueden llegar a perder el interés en el estudio lo que puede provocar que deserten. La deserción de un investigador puede deberse al trabajo adicional, las responsabilidades y las obligaciones que implican un estudio clínico. Cuando un investigador deserta, esta acción se traduce en pérdida de tiempo y dinero para el patrocinador, pero también significa que el proceso de factibilidad no fue eficiente ni adecuado al no entregar los resultados esperados.

Si bien, el investigador decide continuar en el estudio, puede perder el interés en éste y por este desconocimiento de las buenas prácticas de investigación, llevarlo a conducir el protocolo de manera deficiente ya sea por incompetencia o hasta arrogancia y falta de responsabilidad incurriendo en fallas y/o faltas graves en la conducción del mismo que incluso puede poner en riesgo la seguridad de los sujetos. Lo anterior se puede traducir en conducta inapropiada o no ética siendo ésta una violación seria al fundamento principal de los científicos a ser veraces y justos en la conducción de una investigación y en la difusión de los resultados obtenidos. Esta conducta incluye aprobación indebida, interferencia, mala representación, y la falta de cumplimiento con los lineamientos de la investigación.³

A través de los años, se ha visto que la mala conducción de los estudios de investigación por parte de los investigadores no es rara. De acuerdo a la FDA, existen 4 categorías en las que se puede clasificar la mala conducción en la investigación: esquivar información deliberadamente, aparentemente por propósitos de fomento académico; engaño deliberado, aparentemente por fraude económico, indiferencia y arrogancia hacia los protocolos y errores involuntarios debido a la falta de experiencia o competencia por parte del investigador. Esta última es claramente diferente de las otras categorías ya que ésta no tiene la

intención de desviarse de la práctica científica. Sin embargo, las consecuencias de sus acciones pueden llegar a ser considerables.¹

La FDA, así como otras autoridades regulatorias, realiza inspecciones rutinarias a estudios clínicos, buscando evidencia de mala conducta científica. En un reporte previo acerca de datos sobre el programa de la FDA, se utilizó una definición operacional de mala conducta científica como la ejecución de un estudio de manera que compromete la validez y fiabilidad de los hallazgos o la violación de los derechos de los sujetos que participan en un estudio. Esto involucra tomar una acción que un investigador razonablemente prudente no hubiera tomado o fallado en tomar una acción que un investigador razonablemente prudente hubiera tomado.¹

En la siguiente tabla (Tabla 1), se muestran los resultados obtenidos a partir de inspecciones realizadas por la FDA en diferentes periodos de tiempo, realizado por un estudio acerca del papel que juegan las inspecciones en la detección de mala conducta científica.¹

Tabla 1. Resultados de Inspecciones Rutinarias de Datos por la FDA¹

	Periodo I (Jun 1977 - Jun 1981) No. (%)	Periodo II (Jul 1981 - Sep 1983) No. (%)	Periodo III (Oct 1983 - Sep 1985) No. (%)	Periodo IV (Oct 1985 - Abr 1988) No. (%)	Total No. (%)
Auditorías de rutina	549 (100)	415 (100)	422 (100)	569 (100)	1955 (100)
Deficiencias serias encontradas	57 (10)	54 (13)	55 (13)	45 (8)	211 (11)
Respuesta requerida para demostrar la solución de problemas	24 (4)	37 (9)	39 (9)	37 (6)	137 (7)
Investigación por causa	33 (6)	17 (4)	16 (4)	8 (1)	74 (4)
Problemas con consentimiento de pacientes	212 (39)	253 (61)	246 (58)	291 (51)	1002 (51)
Acontabilidad inadecuada de medicamento	182 (33)	143 (34)	91 (22)	88 (15)	504 (26)
No adherencia al protocolo	106 (19)	114 (27)	132 (31)	155 (27)	507 (26)
Registros inadecuados	85 (15)	91 (22)	96 (23)	131 (23)	403 (21)
Registros no disponibles	21 (4)	17 (4)	8 (2)	14 (2)	60 (3)
Deficiencias adicionales	59 (11)	93 (22)	153 (36)	168 (30)	473 (24)

Los hallazgos de auditoría/inspección que pueden afectar a la conducción de un estudio se clasifican de la siguiente manera de acuerdo a ICH/GCP, con respecto a su severidad:

- Críticas o muy graves: procedimientos o prácticas que afectan negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos. Los hallazgos críticos se consideran totalmente inaceptables. Sus posibles consecuencias pueden ser el rechazo de los datos o iniciar procedimiento sancionador si procede. Los hallazgos clasificados como críticos pueden incluir el conjunto de varias discrepancias graves, poca calidad de los datos o ausencia de documentos originales. El fraude se incluye en este grupo.
- Mayores o graves: procedimientos o prácticas que podrían afectar negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos. Los hallazgos mayores son deficiencias graves y son directas violaciones de los principios de ICH/GCP. Las posibles consecuencias que pueden conllevar son el posible rechazo de los datos o se podría iniciar un procedimiento sancionador si llegara a proceder. Los hallazgos clasificados como graves pueden incluir un patrón de hallazgos o numerosos hallazgos leves.
- Leves: procedimientos o prácticas que no se espera que afecten negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos. Las posibles consecuencias que pudiera conllevar es que los hallazgos menores indicaran la necesidad de mejorar los procedimientos, las condiciones o las prácticas realizadas. Muchos hallazgos leves podrían indicar una mala calidad y la suma podría considerarse como una desviación grave con sus consecuencias.¹⁶

El auditor o inspector cataloga las discrepancias encontradas durante la auditoría o inspección en la clasificación anterior dependiendo de las circunstancias en que ocurrieron estas, la intención de las mismas y el efecto o consecuencia que pudieran tener en los pacientes/sujetos y en el estudio como tal.

De acuerdo a los resultados anteriores, una de las principales razones de mala conducta encontradas (representando el 51% de las deficiencias) es la

problemática en cuanto al consentimiento de los sujetos. Esta falta es muy grave ya que involucra a la seguridad de éstos. Esta falta puede ser ocasionada ya sea por una mala conducción y cuidado del estudio por el sitio, incompetencia o por simple inexperiencia y práctica por parte del investigador y/o su equipo. Cualquiera de las razones no justifica esta deficiencia. Una falla como esta puede ocasionar la pérdida en la participación de los pacientes, al no conocer el estudio en el que participan y sus respectivos derechos, riesgos y beneficios, y por ende de datos y resultados. Pero también, al ser detectado por una autoridad regulatoria que realice inspecciones o auditorías, si se determina que fue una falta deliberada o por incompetencia del investigador, puede provocar la descalificación del sitio al no salvaguardar los derechos y seguridad de los pacientes. Al descalificar a un sitio, se pierden resultados y datos para demostrar la eficacia y seguridad del medicamento para su aprobación, que se traduce en pérdida de tiempo y dinero para el patrocinador.

Representando al 26% de las faltas encontradas en auditorías está la mala contabilidad del medicamento. Esta falta es un error común administrativo, y aunque pueda no ser intencional, falta de cuidado y atención a los procesos involucrados en el protocolo, ésta puede ser ocasionada por un error o descuido en el conteo del medicamento. Esta falta provoca como consecuencia no obtener datos veraces acerca del cumplimiento de los sujetos al protocolo, que por otro lado si se llegara a encontrar una falta de medicamento considerable y que no fuera detectada por una buena contabilidad de medicamento, podría significar fraude. Principalmente, es muy importante la contabilidad de medicamento para conocer el apego del sujeto al protocolo. Si la contabilidad de medicamento no es adecuada o se encuentran muchas deficiencias en este proceso, no se puede asegurar la adherencia al protocolo por parte de los pacientes, y esto puede significar un riesgo en la seguridad de los pacientes por tratarse de sobredosis o falta de administración del producto, además de no arrojar resultados confiables y adecuados.

El 26% de faltas o discrepancias encontradas en auditorías se refiere a la falta de adherencia al protocolo por parte del investigador/sitio de investigación. Cuando un sitio/investigador acepta llevar a cabo un protocolo de estudio, éste acuerda

tomar todas las responsabilidades y obligaciones que el estudio conlleva, dentro de las cuales está adherirse a los procedimientos que el protocolo indica. Esta falta puede ser simple incompetencia o falta de comprensión y experiencia en cuanto al protocolo por parte del sitio, pero también puede ser la falta de interés, cuidado y supervisión en la conducción de éste. Una falta como esta puede ocasionar resultados no confiables y por tanto la pérdida de los mismos, lo que pudiera significar pérdida de tiempo y dinero para el patrocinador. Y en un caso más crítico puede conllevar a poner en riesgo la seguridad y bienestar de los pacientes por no haber cumplido con los procedimientos e indicaciones del protocolo.

En los resultados presentados en la tabla, se refiere un 24% a deficiencias adicionales. Estas deficiencias adicionales pueden ser la falta de registro adecuado de datos, la falta de reporte de información relevante al protocolo a Comité de Ética y/o a las autoridades regulatorias competentes, problemas relacionados con el archivo, etc. Todas las deficiencias anteriores generalmente son fallas administrativas y que pudieran no afectar de forma negativa ni a los pacientes ni a la calidad de los datos del ensayo clínico, pero si no son detectadas y no son solucionadas, a la larga representan faltas de cumplimiento al protocolo, a ICH/GCP y/o a las regulaciones locales, y/o en última instancia, pueden significar un riesgo para los sujetos, por tratarse de información acerca del estudio, que podría afectarles directamente.

Evaluando registros de inspecciones realizadas por la FDA a investigadores, otra deficiencia común es la falta en el mantenimiento de reportes y registros actuales y veraces acerca del estudio clínico, lo que provoca que los datos reportados no sean confiables. Por la falta de registro de datos, ya sea por olvido o descuido, en muchas ocasiones se reporta información incorrecta y/o incompleta, lo que hace que los datos no sean coherentes, confiables, precisos y veraces. Los investigadores tienen la responsabilidad y la obligación de conocer el protocolo, con el fin de saber qué información acerca de los pacientes es necesaria e importante registrar. También, en ocasiones fallan en registrar y reportar eventos adversos y/o eventos adversos serios. Esto es una falla muy grave y severa porque recae en la seguridad de los pacientes, y es información relevante acerca

de la seguridad del producto de investigación, que al fin y al cabo es uno de los objetivos principales de la investigación clínica.¹⁷

El reporte de registros falsos es otra falta común que ocurre en los sitios de investigación. Los sitios de investigación incurren en esta falta comúnmente con la finalidad de que los pacientes puedan entrar al estudio (aún cuando no cumplan con los criterios de aceptación del estudio), generalmente por interés económico o por competencia, lo que puede significar que ponen en riesgo la seguridad de los pacientes al ingresar pacientes que pudieran no cumplir con los criterios de admisión, y que pudieran estar poniendo su salud y su vida en riesgo. Los investigadores tienen la obligación de proteger los derechos y la seguridad de los sujetos/pacientes por encima de sus intereses personales, profesionales y económicos, por lo que esta falta además de poner en riesgo la seguridad de los pacientes, va en contra de la práctica y ética médica y de los principios de ICH/GCP.¹⁷

Parte de las fallas y deficiencias más comunes que se encuentran en auditorías y/o inspecciones es la falta de conducción o supervisión en la conducción del protocolo de estudio. En la conducción de un protocolo, el investigador principal puede delegar parte de sus responsabilidades a personal del sitio, que cumpla con los requerimientos necesarios para realizar dichas actividades; sin embargo, el investigador principal sigue siendo el representante primario del sitio y el responsable último de todas las actividades relacionadas con el protocolo que se lleven a cabo en el sitio de investigación. En ocasiones, las deficiencias o las fallas no son realizadas por el investigador principal, sino por sus delegados. Por ejemplo, muchas veces se cuenta con un coordinador de estudio que lleve a cabo actividades administrativas como son el sometimiento de documentación relevante al estudio al Comité de Ética; otras veces, un subinvestigador lleva a cabo actividades del protocolo relacionadas a los procedimientos que se le realizan a los pacientes o incluso el proceso de consentimiento informado. Aún cuando el investigador no realice muchas de las actividades indicadas por un protocolo, debe supervisar que dichas actividades se lleven a cabo como es debido, esto es con apego al protocolo, a las ICH/GCP y las regulaciones locales, y primordialmente,

asegurándose de que se respeten la seguridad, derechos y bienestar de los sujetos involucrados.¹⁷

Algunas de las consecuencias que podría provocar la deficiente o inapropiada conducción de un estudio clínico son las siguientes:

- Se compromete la confiabilidad y validez del estudio clínico.
- Puede provocar la exclusión de datos recolectados por el sitio, que se traduce en pérdida de dinero, tiempo y de recursos.
- Puede crear un sesgo de los datos que podrían afectar a la población mundial debido al retiro del medicamento o la necesidad de datos adicionales que retrasen el proceso de aprobación del producto.
- Puede provocar el rechazo de la aprobación de un producto en estudio para su comercialización.
- Puede provocar el aumento en los costos de desarrollo y posponer su aprobación, dejando así, a pacientes sin un tratamiento efectivo.
- Puede ocasionar la falta de confianza por parte de los sujetos en la investigación clínica, lo que provocaría dificultades en el proceso de enrolamiento.
- Desprestigio tanto al investigador, como al patrocinador y CRO.¹⁸

Debido a las consecuencias señaladas y a que, como se ha visto, la deficiente o inapropiada conducción de los estudios de investigación por parte de los sitios de investigación es común, es importante que los patrocinadores y CRO trabajen con los sitios para prevenir dicha conducta.

Al realizarse auditorías, una gran mayoría no resultan en la descalificación o restricción del investigador. En la mayoría de los casos, las auditorías no revelan problemas lo suficientemente serios para garantizar dicha acción. Muchas veces faltas y/o deficiencias durante la conducción de un protocolo de estudio, halladas en auditorías reflejan incompetencia más que engaño deliberado.¹

Sin embargo, hay ocasiones que en auditorías se demuestra que investigadores repetidamente y deliberadamente violan regulaciones, incurriendo así en mala conducta científica. Estos investigadores generalmente proveen a las autoridades

con garantías de que no continuarían dicha conducta en futuras investigaciones, y de esa manera evitan la descalificación.¹

Aunque no es una razón justificable, debido a que gran mayoría de las veces la investigación clínica es una prioridad secundaria en los sitios de investigación, muchos investigadores fallan en cumplir con sus responsabilidades y obligaciones hacia el protocolo y adherirse al mismo o no supervisan al personal del sitio para realizar las actividades del protocolo como es debido o el cumplimiento con ICH/GCP, regulaciones locales, etc.

Sin embargo, la mala conducción de un estudio de investigación que provoque el incumplimiento muy severo de éste, de ICH/GCP y/o las regulaciones locales sí puede resultar en la suspensión o terminación de la aprobación del sitio, ya sea por el Comité de Ética o por las autoridades regulatorias.¹⁸

Cuando se realizan auditorías, en el caso de alguna deficiencia de calidad y/o seguridad, existen 2 acciones a seguir. Primero, los datos en cuestión deben ser abordados y cuestionados, y deliberar si pueden o no ser considerados para las métricas y estadísticas del estudio. Segundo, se debe determinar la continuación de la participación del investigador/sitio.²

Un estudio cuestionable, en cuanto a los datos proporcionados por sitios que han incurrido en mala conducta científica severa, podría provocar el retraso en la aprobación del producto, lo que ocasionaría que el patrocinador pudiera perder la oportunidad de generar ingresos de la venta de su producto, ya que se pudieran suspender las actividades de investigación de investigadores cuya integridad ha sido cuestionada. Si datos revelan mala conducción del estudio que se considere sustancial, las autoridades pueden requerir la suspensión de un investigador inmediatamente del uso de medicamentos de investigación.¹

La FDA publicó una guía varios años atrás para aclarar que puede ser impuesto en suspensión un estudio donde un investigador falle en cumplir con ICH/GCP o por el sometimiento de datos fraudulentos, lo que refleja cómo una suspensión puede efectivamente detener el comportamiento no ético y mejorar la protección de los pacientes que el proceso de descalificación.¹

Para los patrocinadores de investigación clínica es muy importante que los estudios se lleven a cabo de manera tal que una vez concluido éste, se vea retribuida su inversión. A partir de que una molécula o producto es aprobado para empezar la fase clínica de estudio, ésta dura aproximadamente 13 años antes de que el producto tenga la aprobación de las autoridades regulatorias para poder ser comercializado. También se debe de considerar que a partir de que un producto o molécula es registrada para poder ser estudiada en sus fases clínicas, se registra la patente de éste(a) la cual dura 20 años a partir de este registro. Por lo tanto, si las fases clínicas de la investigación de una molécula dura aproximadamente 13 años, el patrocinador solamente tendrá aproximadamente 7 años para comercializarla y poder recuperar su inversión antes de que la patente venza. Por esta razón, los patrocinadores promueven y requieren que los estudios clínicos se lleven a cabo durante los tiempos convenidos en el protocolo y que se cumplan dichos tiempos de manera que no se retrase el proceso de aprobación de la molécula para su comercialización, ya que esto podría provocar pérdidas económicas y podría no ver retribuida su inversión.

La posibilidad de una terminación prematura de estudios clínicos debido a la remoción inmediata de investigadores incompetentes y deshonestos puede proveer a los patrocinadores un fuerte incentivo para detectar a los investigadores potenciales más cuidadosamente para evitar el retraso de la aprobación del producto y pérdida sustancial del dinero. Dicha detección puede resultar en la selección de investigadores mejor calificados que será menos probable que caigan en mala conducta científica, evitando así un proceso de selección costoso. La remoción inmediata de investigadores de un estudio clínico puede tener impacto significativo en la reputación de los investigadores que son descalificados y removidos de un estudio.¹

Un punto muy controversial en la investigación clínica son los incentivos económicos, ya que puede ser una muy buena estrategia para la buena conducción del protocolo o bien, que es la mayoría de los casos, la avaricia puede llevar al investigador a falsear datos y/o pacientes sobre todo cuando hablamos de protocolos de reclutamiento competitivo y pocas estrategias efectivas para cambiar la práctica médica han sido identificadas. El enfoque no-económico más

prometedor que se pudiera aplicar a un nivel local parece ser las estrategias educativas que involucran contacto personal o estrategias administrativas usando una retroalimentación a auditorías sobre el desempeño.

Un paso para asegurar la calidad en los datos es estableciendo un entrenamiento formal y procedimientos certificados a grupos específicos para el personal encargado de la recolección de los datos y el personal involucrado en la conducción del estudio. Un entrenamiento centrado y sesiones de orientación deben ser conducidos antes del inicio del estudio y deben ser atendidas por al menos el investigador principal de cada uno de los sitios de investigación.¹⁷ El entrenamiento previo al inicio de un estudio puede ser una de las herramientas más efectivas en la prevención de la mala conducta, ya que puede ayudar a mitigar y prevenir errores de riesgo potencial.¹⁸

El entrenamiento de los sitios de investigación debe ir más allá de básicas ICH/GCP y PNOs. Se deben incluir temas relevantes adicionales, como son las regulaciones de privacidad de datos, la importancia en la obtención de datos confiables y veraces y la seguridad de los pacientes, las repercusiones que puede ocasionar la mala conducción de estudios clínicos, ejemplos prácticos sobre la mala conducta científica, los antecedentes de un protocolo de estudio, los beneficios que proveerá a la sociedad la investigación clínica y el papel tan importante que juegan los investigadores en este proceso, entre otros.¹⁴

Otra herramienta que se pudiera implementar para asegurar una buena selección de sitios de investigación, es la certificación de los investigadores, así como de su equipo de trabajo. Dicha certificación puede ser acreditada por alguna autoridad regulatoria (como la FDA, la EMA, PMDA, comisiones locales, etc.) u otro cuerpo apropiado, como empresas dedicadas a la investigación clínica (como CROs e industria farmacéutica), comités de ética, etc. Si, por instancia, los investigadores requirieran pasar un examen estándar, los solicitantes tendrían un incentivo para aprender y re-aprender técnicas básicas para conducir investigación clínica válida y confiable. Cierta certificación podría reducir la posibilidad de que investigadores poco calificados entren a este campo.¹

También, la estimulación de la competencia entre investigadores potenciales puede promover la competencia entre investigadores clínicos. Incrementando la probabilidad de seleccionar a los mejores investigadores, la revisión podría beneficiar al público y a los patrocinadores.¹

Un enfoque común para enseñar ética dentro del contexto de mala conducta científica involucra códigos de conducta responsable, esto es, reglas o guías para buenas prácticas científicas y profesionales.⁷ Una implementación de guías o directrices clínicas y su entrenamiento correspondiente pueden reducir la práctica inapropiada y así mejorar el desempeño de los investigadores/sitios de investigación. Estas directrices clínicas son guías y recomendaciones para asistir o ayudar en las decisiones de un investigador acerca del cuidado de la salud apropiado en circunstancias clínicas específicas.¹⁹

Directrices explícitas podrían mejorar la práctica clínica, en el contexto de evaluaciones rigurosas. La introducción exitosa de éstas es dependiente de muchos factores incluyendo el contexto clínico y los métodos de desarrollo, diseminación e implementación de las mismas.¹⁹

Estas directrices o guías podrían surgir a partir de la experiencia personal del equipo clínico involucrado en la conducción y supervisión de un estudio, con retroalimentación adquirida a partir de todos los involucrados en la investigación clínica (patrocinadores, CROs, equipo clínico, los investigadores, comités de ética, autoridades regulatorias, etc.). El equipo del sitio de investigación, y las guías ICH/GCP son y se deben tener como antecedentes y base para el desarrollo de estas nuevas directrices.¹⁹

Lo anterior tiene la finalidad de mitigar y prevenir la mala conducción y la conducta inapropiada en los estudios clínicos y lograr un buen cumplimiento hacia el protocolo, ICH/GCP y las regulaciones locales. El buen cumplimiento ayuda a proteger la seguridad y el bien estar de los sujetos de estudio, así como facilitar un ambiente de investigación controlado que resulte en colección de datos precisos, que a su vez apoya al objetivo final de un proyecto de investigación conducido exitosamente, que es la aprobación de un producto para su comercialización.¹⁸

Aún con soluciones o planes de acción en contra de la mala conducta científica, éstas podrían no ser suficientes para aquellos casos en que el investigador/sitio no colabora para mejorar en sus áreas de oportunidad. Éstos, aunque pudieran demostrar estar altamente calificados y experimentados para poder conducir un estudio clínico, por dicha actitud y disposición se podrían llegar a considerar como investigadores incompetentes o no adecuados para ser seleccionados.

Por otro lado, el proceso de factibilidad de sitios de investigación es uno de los criterios que definen la ejecución exitosa del programa del estudio clínico. El desarrollar e incorporar un proceso de factibilidad dentro del plan de desarrollo clínico junto con la asignación adecuada de tiempo, presupuesto y recursos es crucial para el éxito de un estudio. El proceso de factibilidad permite al equipo clínico identificar los riesgos y problemas previstos e imprevistos para la puesta en marcha de un estudio y desarrollar estrategias para mitigarlos.¹⁵

El desarrollar e integrar una estrategia de factibilidad dentro del desarrollo para un estudio clínico puede proveer una gran oportunidad de mejorar el desempeño del mismo, ya que los riesgos potenciales pueden ser percibidos y estrategias de mitigación desarrollados.¹⁵

Algunos patrocinadores y CROs envían encuestas de factibilidad a sitios potenciales para conocer el número de sujetos que pudieran enrolar en un estudio en particular. Los investigadores más ocupados y sus coordinadores de estudio proveen números calculados que son utilizados para la selección de los sitios, que pueden no ser realistas o veraces.

Los procesos de factibilidad para la selección de sitios de investigación se planean y se adaptan a las necesidades del patrocinador, del estudio y de los tiempos establecidos para llevar a cabo la selección de los sitios. Estos procesos deben ser claros y flexibles ya que las etapas que conlleva la selección de los sitios de investigación suele variar dependiendo de las necesidades del patrocinador.²⁰

En términos generales, los procesos de factibilidad se llevan a cabo de la siguiente manera:

1. A partir del estudio proporcionado por el patrocinador, se analiza el campo de estudio y se enlistan a los investigadores potenciales que pudieran participar en el estudio. Esta lista de investigadores potenciales se puede obtener a partir de bases de datos de la empresa, ya sea de la CRO y/o del patrocinador, o de otra fuente.
2. La lista de investigadores potenciales se evalúa para descartar a aquellos investigadores que pudieran no ser elegibles para el protocolo debido a un mal historial del sitio.
3. Una vez seleccionados los sitios potenciales, se contacta a cada investigador del sitio para conocer si pudiera o no estar interesado en participar en el protocolo en cuestión.
4. En caso de que el investigador demostrara interés en participar en el protocolo, se le envía un acuerdo de confidencialidad.
5. Una vez firmado el acuerdo de confidencialidad se le envía al investigador el protocolo o una sinopsis del estudio al que se le está invitando a participar y un cuestionario de factibilidad. El cuestionario de factibilidad debe contener preguntas relacionadas a la experiencia y las habilidades de reclutamiento del investigador que al patrocinador interesen, para así poder evaluar la posible elegibilidad del sitio.
6. Si el investigador del sitio confirma su interés de participar en el estudio, se agenda con el sitio y el investigador una visita de evaluación. Esta visita tiene la finalidad de evaluar al investigador, al personal que estará involucrado en el estudio, las instalaciones e infraestructura del sitio, el ambiente de trabajo, etc.
7. Una vez completados el cuestionario de factibilidad y el reporte de la visita de evaluación, éstos son enviados al patrocinador para la evaluación del sitio y del investigador.
8. En caso que la evaluación del sitio resulte favorable, el sitio es aprobado para participar en el protocolo de estudio, y así comenzar con los procedimientos regulatorios aplicables para poder dar inicio al protocolo de estudio en el sitio.

El proceso anterior ha sido resumido en el diagrama contenido en el Anexo 2.

Los sitios saben que los patrocinadores ajustan sus factibilidades basados en experiencia y guías rudimentarias. Pero generalmente, los patrocinadores consideran números muy optimistas y poco veraces en sus proyecciones de enrolamiento, lo que en un futuro se puede traducir en proyecciones poco realistas que no se pudieran alcanzar, o que pudieran provocar el ajuste de tiempos y presupuestos, lo que significa pérdida de recursos y de tiempo.

El desarrollar un proceso de factibilidad es y debe ser un ejercicio de colaboración y adecuada coordinación entre los equipos de monitoreo clínico y de factibilidad, debido a que uno tiene la experiencia en la selección y el otro en trabajo de campo que se realiza a diario, por lo que la opinión, el trabajo y la colaboración de ambos es sumamente importante.

Los procesos de factibilidad se deben de llevar a cabo considerando el historial del sitio y/o del investigador, la educación y experiencia de los miembros del sitio, la capacidad del sitio, la atmósfera de trabajo, y el entendimiento de los miembros del sitio y del investigador acerca de sus responsabilidades y obligaciones hacia el protocolo de estudio y hacia los sujetos/pacientes, para poder evitar que se incurra en una conducta inapropiada durante el estudio clínico que pudiera perjudicar la conducción, desarrollo y resultados de éste.

Por otro lado, es crítico que los patrocinadores y CRO adopten nuevas herramientas que mejoren sus procesos de factibilidad para una mejor selección de los sitios de investigación. Estas herramientas pueden ayudar a identificar a sitios adecuados y no adecuados, para determinar cuáles podrían ser potenciales para la investigación y cuáles no. Éstas pueden proveer información objetiva para ayudar a identificar sitios que tengan mayores probabilidades de operar entre una concentración particular de pacientes y una trayectoria sólida de los estudios que han llevado a cabo.⁴

Una herramienta útil puede ser una base de datos que contenga toda la información que se pueda obtener de un sitio. Una base de datos actualizada de investigadores potenciales es pilar para una identificación efectiva. Éstas deben capturar atributos clave de los sitios basados en información recolectada a partir de las evaluaciones del sitio.¹⁴ Parte de esta información se puede obtener a

partir de la retroalimentación y opiniones de personal de los equipos clínicos que hayan trabajado anteriormente con dichos sitios o de visitas de factibilidad de sitios bien establecidas.

Las compañías también están usando métricas más sofisticadas para predecir y pronosticar de mejor manera el desempeño del sitio.⁴ Estas métricas incluyen información acerca de la calidad de datos presentados, velocidad y fiabilidad en el reclutamiento de pacientes, número de violaciones al protocolo, las instalaciones de los sitios (personal e infraestructura), respeto por fechas límites para los datos, número de aclaraciones de datos, reportes de auditorías, opiniones del equipo involucrado que ha trabajado con dichos sitios y más.¹² Combinando unas métricas de desempeño comprensibles, de reclutamiento de pacientes, calidad de datos, y los tiempos de puesta en marcha del estudio, servirá como una herramienta de preselección y limita la cantidad de información que debe ser recolectada por parte de los investigadores para poder ser evaluados y seleccionados.¹⁴

Las bases de datos y las métricas predictivas proveen información útil para el proceso de selección de sitios, pero no reemplaza la necesidad de los patrocinadores y las CROs para mejorar la comunicación y colaboración con sitios potenciales y comprometidos.⁴

Sitios que responden a la presión de los patrocinadores, los sujetos y las regulaciones desarrollando la capacidad de llevar a cabo estudios significativos, de alta calidad y éticos estarán en posición de ofrecer cuidado de alta calidad a sus sujetos/pacientes, datos de alta calidad a sus patrocinadores, y documentos científicos de alta calidad a la comunidad científica.¹²

Otro punto crítico para los patrocinadores en la selección de los sitios de investigación y/o del investigador es la evaluación de los sitios. Durante la visita de evaluación, se determinará cual sitio será o no seleccionado para conducir el estudio clínico. Durante estas visitas se revisan las capacidades y el potencial del investigador y su equipo para la realización del proyecto.²¹

El investigador deberá conocer la sinopsis del estudio para poder discutir sobre el mismo. Su equipo también será evaluado así como las instalaciones para conocer si son apropiados y suficientes para el tipo de estudio que se propone por parte del patrocinador.²¹

Se le evaluará al sitio la atmósfera de trabajo, esperando que sea placentera y amigable para tomarse en cuenta en la selección del sitio.²¹ La atmósfera de trabajo puede ser crítica en cuanto a la relación del sitio y/o investigador con el monitor asignado del estudio, el patrocinador y/o la CRO que lleve a cabo el estudio.

La importancia de la evaluación del sitio es que no puede ser sobrestimada, por si en esta visita hubiese por lo menos un factor que determine que el sitio no pudiera ser seleccionado para participar. Es importante que el patrocinador y/o CRO pregunten con otros patrocinadores, CROs y miembros de equipos clínicos el desempeño y experiencia que han tenido con los sitios con los que se está pensando en trabajar, para ser considerado al seleccionar al sitio y/o investigador.²¹

7. DISCUSIÓN

El objetivo primordial y fundamental de un estudio de investigación clínica es proporcionar la información de calidad que requiere el patrocinador, para poder confirmar o negar la hipótesis planteada acerca de la seguridad y la eficacia de su producto en estudio, para así obtener la aprobación para que éste pueda ser comercializado o bien dar paso a otras investigaciones y ver en qué otros campos puede tener acción el producto médico bajo investigación y tal vez poder ampliar sus usos y/o indicaciones, mientras que al mismo tiempo se respetan los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos.

El desarrollo y la conclusión satisfactorios de un estudio están fuertemente relacionados y condicionados a la conducción del mismo y los resultados proporcionados por los sitios de investigación al patrocinador.

Si un estudio es llevado a cabo por un sitio que cumpla con los requerimientos del protocolo, regulatorios y de ICH/GCP hay grandes probabilidades que su conducción y los resultados generados, sean de calidad y puedan ser utilizados por el patrocinador para los fines que le convengan. Y por tanto, se podría decir que el estudio fue satisfactorio.

Un sitio de investigación que pueda ser buen candidato para ser seleccionado es aquel que siempre y primordialmente cuide y resguarde la seguridad, los derechos y bienestar de los sujetos/pacientes por sobre cualquier circunstancia y/o interés. Debe cumplir con ICH/GCP, los requerimientos regulatorios y los procesos y requerimientos dictaminados por el protocolo y que esté dispuesto a colaborar con el patrocinador y/o CRO para que el proceso de monitoreo y del estudio sea llevado a cabo de manera satisfactoria y fluida en un ambiente de trabajo amigable y de colaboración.

Sin embargo, la mala selección del investigador/sitio de investigación ha demostrado a través del tiempo que ocasiona dificultades durante la conducción y en ocasiones del monitoreo del estudio, y podría no obtener los datos esperados e inclusive resultados sin calidad que pudieran llegar a ser descartados. Esto le implicaría al patrocinador del estudio pérdida de recursos financieros y humanos, lo cual se ve reflejado en el retraso o la no aprobación de su medicamento para ser comercializado, impactando al retorno de su inversión, y principalmente que se pueda poner en riesgo la seguridad de los sujetos involucrados.

Es importante concientizar a los investigadores y a su equipo de las consecuencias y el impacto que genera una conducta científica impropia durante la conducción de estudios de investigación clínica. Su prestigio profesional puede quedar en entredicho en cuanto a las capacidades y habilidades del investigador ya sea ante las autoridades regulatorias, los patrocinadores y ante los sujetos de investigación y pacientes potenciales. Se puede generar desconfianza hacia la investigación clínica ya que las autoridades regulatorias pueden tornarse renuentes a la aprobación o retrasar el proceso de ésta para que los estudios se lleven a cabo o en última instancia atrasar los procesos de aprobación para la comercialización de un producto. También, los sujetos de investigación potenciales se pueden negar a participar en estudios de investigación por temor a

que su salud y sus derechos se puedan ver perjudicados o en riesgo. Lo anterior puede provocar que la investigación clínica pierda recursos para poder llevarse a cabo y que no se investiguen nuevos productos y/o tratamientos que pudieran beneficiar a la sociedad.

Debido a que el mayor interés del patrocinador es la inversión de su capital para obtener resultados de calidad para la aprobación de sus productos para su posterior comercialización y que al mismo tiempo se proteja la seguridad, derechos y bienestar de los pacientes, la selección de sitios de investigación e investigadores es muy importante y debe ser considerada como un proceso primordial y fundamental para la puesta en marcha de un protocolo, ya que su desempeño tiene un gran impacto en los resultados obtenidos a partir de un estudio clínico. En gran medida, de la conducción de un estudio dependerá la rapidez en que un patrocinador obtenga los resultados necesarios para poder obtener la aprobación para la comercialización de sus productos para poder así obtener la retribución de su inversión.

Durante la conducción de un estudio clínico, los sitios de investigación son supervisados por monitores clínicos. El propósito del monitoreo, es asegurarse de que el sitio lleve a cabo el estudio clínico con apego a lo establecido en el protocolo, siempre bajo el lineamiento de las ICH/GCP y las regulaciones locales e internacionales que apliquen. El monitor es una de las piezas claves durante la conducción de los estudios, por lo que es importante su participación/opinión durante las visitas de factibilidad en el proceso de selección de un sitio de investigación, por ser el contacto directo que tiene el patrocinador y/o CRO con el sitio de investigación. Cuando un sitio de investigación no está teniendo el apego adecuado con el estudio, e incurre en mala conducta científica, el monitor debe realizar trabajo y esfuerzos adicionales como dar re-entrenamiento en los procesos o puntos débiles detectados, para procurar que no continúe esta conducta, y mitigar las desviaciones y violaciones generadas a partir de ésta. En caso de que este tipo de conducta se vuelva recurrente, el monitor debe comunicarlo al patrocinador para tomar las decisiones adecuadas de continuar o cerrar el sitio y entregar al patrocinador los datos e información de calidad.

Si aún cuando se han realizado los mayores esfuerzos para que un sitio de investigación tenga un buen cumplimiento, hay ocasiones en que el trabajo de monitoreo no es suficiente y es necesario recurrir a otras medidas para lograr dicho objetivo. Estas medidas, por lo general se traducen en trabajo de monitoreo adicional, que le implica al patrocinador mayores gastos a los previstos y en última instancia, al involucramiento activo de los departamentos gerenciales, de calidad y legales para encontrar las medidas necesarias para llegar a decisiones y soluciones acerca de la mala conducta del sitio de investigación.

Por las razones anteriores, es indispensable que los patrocinadores/CROs tengan procesos detallados y precisos para la selección de un sitio de investigación, y adopten herramientas que les ayuden a mejorar día con día el proceso de selección de sitios de investigación que les pueda garantizar en gran medida una conducción del estudio satisfactoria. También, es muy importante que el investigador que convenga participar en un estudio clínico, esté completamente consciente de las responsabilidades y obligaciones que adquirirá y el trabajo que un protocolo implica.

Se debe buscar al investigador adecuado y calificado que acceda a llevar a cabo el protocolo de estudio, y que demuestre sus capacidades y voluntad para llevarlo a cabo. Este investigador debe cumplir estrictamente con los procesos dictaminados por el protocolo y cumplir con las responsabilidades y obligaciones que dictan las ICH/GCP y las regulaciones locales, así como aceptar la supervisión que conlleva el monitoreo.

El proceso de factibilidad para la selección de sitios de investigación será exitoso cuando al seleccionar éstos para la conducción de un estudio, a la larga se obtenga de ellos un desempeño satisfactorio reflejado en la conducción del estudio sin discrepancias mayores, con resultados con la calidad esperada, y a un patrocinador complacido que podrá obtener la aprobación de su medicamento sin retrasos debidos a un estudio conducido pobremente y sin calidad.

Hoy en día, valdría la pena que patrocinadores y CROs estén abiertos a contratar investigadores y sitios de investigación que sean nuevos para la investigación clínica. Existen médicos, que aún sin tener experiencia en investigación clínica,

han mostrado interés en este campo. El papel del patrocinador y CROs en este asunto, más que convenir con el sitio y el entrenamiento del mismo en el protocolo, será el entrenar a los sitios desde un principio acerca de todos los aspectos involucrados y relacionados con la investigación clínica e involucrarse y seguir su desarrollo de cerca, para asegurar que éste desde sus inicios cumpla con todas las expectativas que se tiene de un sitio. En ocasiones, estos investigadores al ser novatos en la investigación clínica, están más abiertos a ideas, sugerencias y correcciones y a mejorar sus áreas de oportunidad, que aquellos con más experiencia que podrían caer en la arrogancia e irresponsabilidad.

8. CONCLUSIONES

La selección de sitios de investigación se debe llevar a cabo por medio de procesos bien establecidos para aquellos que tienen la responsabilidad de la selección de los investigadores y sus sitios para asegurar en gran medida la calidad total de un estudio clínico.

El presente trabajo demuestra cómo la conducta inapropiada por parte de los investigadores tiene un fuerte impacto en los estudios clínicos.

Por lo anterior, los patrocinadores y CRO deben implementar procesos de selección de sitios de investigación bien definidos y establecidos con la ayuda de herramientas, que les procuren investigadores que no incurran en este tipo de conducta impropia y que por ende puedan asegurar la calidad en la conducción y en los resultados que se desea.

9. REFERENCIAS

1. SHAPIRO, Martin F.; CHARROW, Robert P. The Role of Data Audits in Detecting Scientific Misconduct. JAMA. May 5, 1989 – Vol 261, No.17.
2. Quality Management in Clinical Trials. Clinical Case Study Series. 2009.
3. WEED, Douglas L. Preventing Scientific Misconduct American Journal of Public Health. Vol. 88, No. 1. January 1998.
4. GETZ, Kenneth A. Is Investigative Site Feasible? Today's Problem-Plagued Feasibility Assessment Process is in Need of Repair. Applied Clinical Trials. July 1, 2008.
5. Guidelines for Good Clinical Practice, ICH Harmonized Tripartite Guidelines.
6. <http://www.clinicalresearch.com/Research/Pages/HistoryofClinicalResearch.aspx>
7. PERLMAN, David. Ethics in Clinical Research a History of Human Subject Protections and Practical Implementation of Ethical Standards. SoCRA Source, 57. May, 2004.
8. NEUER, Ann; MISKIN, Barry. QA for the Investigative Site Building the right foundation to success. Here's how to lay the groundwork for excellence. Applied Clinical Trials. November 1, 2004.
9. Declaración de Helsinki, Octubre 2008.
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
10. <http://research.unlv.edu/ORI-HSR/history-ethics.htm>
11. KNATTERUD, Genell L. Methods of Quality Control and of Continuous Audit Procedures for Controlled Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1, 327-332 (1981).
12. CLUMECK, Nathan; O'DOHERTY Elizabeth. Innovations at an Investigative Site. A continuig Quest to Collaborate with Clinical Research Sponsors. Applied Clinical Trials. Jun1, 2003.

13. GRAZIOSI, Anthony. Investigator Site Survey. Applied Clinical Trials. September 1, 2010.
14. CAUDILL, Travis; DEMIBLON, Chantal. Excellence in Site Identification Begins at Home. Good Clinical Practice Journal, Vol. 15, Number 10. October 2009.
15. ARUMUGAM, Uma. Comprehensive Feasibility? Developing and utilizing a comprehensive feasibility strategy to avoid risk and ensure the most efficient clinical trial. Applied Clinical Trials. April 1, 2009.
16. ALDEA, Ana; TOSCA, J.F.; VERA: TRISTAN, Carmen. Análisis Descriptivo de los Hallazgos en Auditorías de Ensayos Clínicos (2001-2007). Med. Clin (Barc.), 2010; 134 (10): 462-466.
17. <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/DisqualifiedRestrictedAssuranceList/default.htm>
18. MAJORS, Terri. Compliance through Partnership. Applied Clinical Trials. July 2009.
19. RUSSELL, Ian T.; GRIMSHAW, Feremy M. Effect of Clinical Guidelines on Medical Practice: a Systematic Review of Rigorous Evaluations. The Lancet, Vol 342. November 27, 1993.
20. SHEPPARD, Rachel. Protocol Feasibility Process and Forms for Clinical Sites. Journal of Clinical Research Best Practices. Vol. 6, No. 2, February 2010.
21. Wooding, Karen. The CRC's Guide to Coordinating Clinical Research. Thompson Centerwatch. USA, 2004.
22. PRA International. Better Feasibility for Global Clinical Trials. A PRA International White Paper, July 2007.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1 – Ejemplo de Cuestionario de Factibilidad

Cuestionario de Factibilidad²²

Por favor enviar por fax las siguientes páginas a: [Nombre de Contacto] al número de fax [número de fax local]

Información de Contacto (favor de completar)

Nombre del Investigador: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ Fax: _____

Correo electrónico: _____

¿Cuál es su principal campo de especialización? (Por favor elija una opción)	<input type="checkbox"/> Especialidad 1 <input type="checkbox"/> Especialidad 2 <input type="checkbox"/> Especialidad 3 <input type="checkbox"/> Especialidad 4 <input type="checkbox"/> Otra (especifique): _____
--	--

Nombre de Investigador	Fecha
------------------------	-------

Parte A: Reclutamiento de Pacientes e Inicio del Estudio

1. ¿Cuántos pacientes con [indicación] atiende en su institución por mes?	_____ Pacientes por mes
2. Por favor revise cuidadosamente la sinopsis anexa del estudio. En base a los criterios de inclusión/exclusión y los procedimientos del estudio especificados, estime el número elegible de pacientes que pueda atender por mes.	_____ Pacientes elegibles por mes
3. ¿Qué porcentaje de estos pacientes elegibles estarán dispuestos a firmar una Forma de Consentimiento Informado y participar en el estudio?	<input type="checkbox"/> 0 – 20% <input type="checkbox"/> 21 – 40% <input type="checkbox"/> 41 – 60% <input type="checkbox"/> 61 – 80% <input type="checkbox"/> 81 – 100%
4. ¿Tiene usted las capacidades de llevar a cabo los procedimientos del estudio en su sitio?	Procedimiento 1 <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Procedimiento 2 <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Procedimiento 3 <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

<p>5. ¿Cuál es su tratamiento de elección para pacientes con [indicación]?</p>	<p> <input type="checkbox"/> Tratamiento A <input type="checkbox"/> Tratamiento B <input type="checkbox"/> Tratamiento C <input type="checkbox"/> Otro (Especifique): _____ </p>
<p>6. ¿Puede usted recomendar otros investigadores que pudieran estar interesados en el estudio que podamos contactar?</p> <p>Nombre e información de contacto:</p>	

Parte B: Resumen

<p> <input type="checkbox"/> Sí estoy interesado en participar en este estudio clínico <input type="checkbox"/> No estoy interesado en participar en este estudio clínico debido a: </p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Falta de pacientes potenciales <input type="checkbox"/> Los criterios de admisión de pacientes es difícil <input type="checkbox"/> No concuerdo con el diseño del estudio <input type="checkbox"/> Los procedimientos del estudio son difíciles <input type="checkbox"/> Llevo a cabo otros estudios en mi institución <input type="checkbox"/> Otro (especifique): _____

<p>Por favor use este espacio para cualquier comentario adicional que pueda estar relacionado con el protocolo de estudio o su interés en el estudio.</p>
--

9.2 ANEXO 2 – Diagrama de Proceso de Factibilidad de Selección de Sitios de Investigación.

