



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Fundación Clínica Médica Sur

“DOSIS MÍNIMA DE ROPIVACAÍNA Y FENTANIL PARA
ANALGESIA PERIDURAL CONTROLADA POR
LA PACIENTE POSTOPERADA DE CESÁREA.”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA
Dra. Emma López Hernández

Tutor de Tesis:
Dr. Rafael Héctor Rogerio Zamora Meráz
Anestesia
Fundación Clínica Médica Sur

México, Distrito Federal.

2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Fundación Clínica Médica Sur

“DOSIS MÍNIMA DE ROPIVACAÍNA Y FENTANILO PARA
ANALGESIA PERIDURAL CONTROLADA POR
LA PACIENTE POSTOPERADA DE CESÁREA.”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA

Dra. Emma López Hernández

Tutor de Tesis:

Dr. Zamora Meráz Rafael Héctor Rogerio.

Codirectores de Tesis:

Dr. Bernardo José Gutiérrez Sougarret.

Dr. José Guillermo Domínguez Cherit.

México, Distrito Federal.

2013

**Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg
Director Académico de
Fundación Clínica Médica Sur**

**Dr. Guillermo Castorena Arellano.
Profesor Titular del Curso
de Especialización de Anestesia
Fundación Clínica Médica Sur.**

**Dr. Rafael Héctor Rogerio Zamora Meráz
Asesor de Tesis
Jefe de Anestesia
Fundación Clínica Médica Sur.**

Dedicatoria.

Agradezco a Dios, por darme vida, paz, y salud.

*A mi papá, mi mamá, por su amor.
A mis hermanos, por enseñarme con su ejemplo el significado de la fortaleza.
A Sofía, José Julio y Victoria, por revivir en mí la dulzura de la infancia y mantener presente el
valor de mi familia.*

*A mis queridos amigos y compañeros, que me han acompañado en éste camino de Medicina.
Bertha y Salvador.*

Al Dr. Mauro Loyo Varela porque su ejemplo inspira mi camino como médico.

*A mis maestros, por creer siempre en mí, por sus palabras y tiempo, al compartir con tanto
cariño sus conocimientos para que creciera en todo sentido, me enseñaron a Ser Médico.*

En especial a los médicos que son esenciales en mi educación como anesthesiólogo:

Dr. Rafael H. R. Zamora Méraz por su cariño, guía y paciencia; le debo ser anesthesióloga.

Dr. Bernardo Gutiérrez Sougarret por sus enseñanzas y salvar mi tesis.

*Dr. Guillermo Domínguez Cherit por compartir su sabiduría,
enseñarme a luchar por los sueños.*

*Dr. Octavio González Chon por enseñarme con su ejemplo anestesia con el corazón;
y como jefe de enseñanza, me enseñó el poder y la fuerza del silencio.*

Dr. Luis Jáuregui Flores por su apoyo y horas de clases de anestesia.

Dr. Jorge González Salazar por su cariño y confianza.

Dr. Manuel Méndez Beltrán por sus enseñanzas en quirófano y solidaridad.

A los ginecólogos que permitieron hacer el estudio en sus pacientes.

Índice

<i>Resumen:</i>	06
<i>Introducción:</i>	07
<i>Antecedentes:</i>	08
<i>Marco de Referencia:</i>	10
<i>Planteamiento del Problema:</i>	23
<i>Justificación:</i>	23
<i>Consideraciones Éticas:</i>	23
<i>Objetivo:</i>	23
<i>Hipótesis:</i>	24
<i>Diseño:</i>	24
<i>Material y Método:</i>	25
<i>Resultados:</i>	28
<i>Discusión:</i>	29
<i>Conclusión:</i>	30
<i>Gráficas y tablas:</i>	31
<i>Bibliografía:</i>	33
<i>Anexo1 y 2:</i>	35
<i>Apéndice 1:</i>	36
<i>Apéndice 2:</i>	40

-RESUMEN.

El presente trabajo es un estudio de tipo longitudinal, prospectivo, comparativo y abierto; realizado en una población de 32 pacientes en puerperio inmediato postoperadas de cesárea Pfannenstiel, mayores de 18 años de edad, sin sufrimiento fetal agudo, clasificadas con ASA II, con peso promedio 77 Kg, escolaridad mínima de secundaria, nivel socioeconómico medio – alto, cumpliendo ayuno mínimo de 8 horas. En forma aleatoria se determinó la división de los dos grupos de estudio, definiendo como grupo (A) a las pacientes que recibieron infusión peridural de ropivacaína + fentanil a una velocidad (2 mL/Hr.) con rescates modulados por la paciente de solución peridural cada 20 minutos; y como grupo (B) a las pacientes que recibieron ropivacaína + fentanil a una velocidad (3 mL/Hr.) con rescates peridurales cada 20 minutos, igualmente modulados por la paciente. Se estudiaron 32 pacientes: edad promedio de 33 años \pm 4, peso promedio de 71 kilos \pm 8.6, talla promedio 1.49 m \pm 39. Se valoró el período de estancia y eventualidades en UCPA (Unidad de Cuidados Postanestésicos), Escala de Bromage a la salida de UCPA, EVA (Escala Visual Análoga) de dolor postoperatorio y número de rescates controlados por la paciente usados durante su estancia hospitalaria, dividido en intervalos de tiempo a lo largo de una estancia hospitalaria de 36 horas. Además valoración de escala de Likert, que mide el nivel de satisfacción de la analgesia. En relación a la calidad de la anestesia en ambos grupos fue buena durante el transoperatorio, no hubo complicaciones transanestésicas y ninguna paciente requirió anestesia general.

Análisis estadístico. Dado que las muestras fueron menores de 30 pacientes en cada grupo se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas U de Mann-Whitney y prueba exacta de Fisher.

Nivel del dolor EVA y Escala de Bromage son similares al salir de UCPA en ambos grupos.

Resultados- EVA a las 2 horas muestra ser similar al momento de inicio de la analgesia PCA en ambos grupos.

Se considera q la tendencia de 3 cc es estadísticamente significativo que las pacientes q reciben infusión de 2 cc a las 28 horas tiene menos dolor y requieren menos rescates que las pacientes del otro grupo.

Como se esperaba, el grupo de pacientes asignado a la tasa de infusión de 3 cc/h tendió a requerir menos rescates, pero nuevamente no se observó una diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones:

Hasta donde sabemos, este es el primer reporte del uso de analgesia peridural en infusión continua más PCA usando una combinación de ropivacaína más fentanilo para control de dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea electiva.

La combinación de ropivacaína 75 mg (10 ml al 7.5%) a una dilución al 0.12% (0.625 mg/ml) más fentanilo a una concentración de 2.5 mcg/mL (6 mL de una solución de 50 mcg/mL), en infusión continua con rescates administrados por la paciente en lapsos no menores a 20 minutos (*lock out interval*) es efectiva para el control de dolor postoperatorio después de cesáreas tipo Pfannenstiel. Con esta combinación no se observaron efectos colaterales graves, lo que demuestra la seguridad del método.

Finalmente, será necesario ampliar el tamaño de muestra de ambos grupos para poder determinar si existen diferencias clínica y estadísticamente significativas usando una infusión continua de 2 o 3 mL/h.

-INTRODUCCIÓN

La analgesia peridural controlada por el paciente es una técnica adecuada para el control del dolor postoperatorio obstétrico, inhibe en forma parcial la respuesta neuroendocrina al trauma quirúrgico de la cesárea tipo Pfannestiel. Se puede usar el bloqueo anestésico peridural como técnica anestésica y desde que se instala el bloqueo peridural, se deja el catéter en el espacio peridural como herramienta para la posterior analgesia peridural. Ésta técnica anestésica permite a la madre que no se afecte el estado de conciencia y participe del evento obstétrico. Para lograr una adecuada anestesia peridural, el anestésico local ideal debe tener un tiempo de latencia corto, adecuada potencia y duración, buena disociación de bloqueo motor y sensitivo, así como mínimos efectos sistémicos de toxicidad. Es importante mencionar que no afecta al producto en los primeros minutos al nacimiento, posteriormente tampoco interfiere con la lactancia materna.

Como se menciona en el estudio Porter et.al. se concluye que el uso de infusión de analgesia peridural continua con anestésicos locales y fentanil (a una concentración de 2.5 mcg/ml) en la madre es un método efectivo para control de dolor y demuestra que el recién nacido no presenta depresión respiratoria o aspectos negativos en la valoración neurohumoral.¹

La literatura apoya la eficacia de la analgesia epidural controlada por el paciente frente a la analgesia epidural en infusión continua, son equivalentes en eficacia analgésica, sin embargo, la primer grupo muestra requerimientos de menores dosis.

La literatura apoya una mayor eficacia analgésica de la infusión controlada por la paciente con una infusión basal, en comparación con una analgesia epidural controlada por la paciente sin infusión basal.

Los consultores y miembros de ASA han acordado que la analgesia epidural controlada por el paciente presentan una mejor analgesia, mejora la satisfacción materna y reduce la necesidad de intervenciones médicas en comparación con la analgesia de infusión continua.²

La ropivacaína es un nuevo anestésico local que ha mostrado en múltiples estudios clínicos ser superior a la bupivacaína cuando se utiliza en analgesia peridural, porque produce menor bloqueo motor y por ende mejor movilización de la paciente en el postoperatorio inmediato. Cuando se usa ropivacaína y fentanil en infusión, mejora la calidad de la analgesia epidural, por lo que se puede disminuir la dosis de la ropivacaína a concentraciones en rango de 0.1% y 0.05%. Diversos estudios han demostrado que la analgesia epidural controlada por la paciente arrojan resultados de adecuada analgesia, mínimos efectos adversos y pronta recuperación.³

La dosis efectiva 50 ED₅₀ de los anestésicos locales, se dice que la ropivacaina es 40 % menos potente que la bupivacaina para efectos analgésicos. Éste estudio compara ropivacaína y bupivacaína ambos a una concentración de

0.075% con fentanil a concentraciones de 2 mcg/mL en infusión de analgesia peridural. Se concluye que son igualmente efectivos cuando se utiliza en analgesia epidural controlada por la paciente. En un rango de dosis en infusión continua a concentraciones de (0.0625%- 0.125%) con y sin opioide se produce adecuada analgesia, con lo cual éstos anestésicos locales pueden ser intercambiables ⁴

-ANTECEDENTES

En 1884, Car Köller introdujo al mundo los anestésicos locales ¹

En 1904, Einhorn introdujo la procaína, convirtiéndose en el prototipo del anestésico local durante los siguientes 50 años.

En 1940, la lidocaína reemplazó a la procaína, y es en la actualidad el anestésico local más utilizado mundialmente.

En 1942 - Gordon y Rosenthal reportaron resultados satisfactorios con los anestésicos locales, comprobando que es una técnica segura para analgesia para parto y realización de episiotomía, uso de fórceps o bien para cesárea de ser necesario.

En 1942- Lehamann y Mietus enero 1942. Reportaron 400 casos de anestesia caudal en pacientes obstétricas. Como una técnica segura para la madre y el recién nacido. Usaron 30-40 cc al 1% de procaine ó meticaine en el espacio peridural. Administraban 1cc de anestesia, con duración de 40 minutos.

En 1942 – Manalan publicó el uso, las ventajas y la seguridad de la colocación del catéter peridural caudal, por arriba del uso las agujas en dicho espacio.

En 1943- Gready menciona la eficacia del uso del catéter peridural y la comodidad que le brinda a la paciente por la libertad de movimiento. Block y Rotstein trabajaron sobre un método para la administración de una infusión continua caudal del anestésico local.⁵

En 1957, Ekenstam introdujo otros anestésicos locales representados por la bupivacaína, observando como efecto secundario mas importante la cardiotoxicidad. Posteriormente se produjeron nuevos anestésicos locales como la ropivacaína y la Levo-bupivacaína, siendo éstos similares a la bupivacaína pero con menor efecto carditóxico ². La búsqueda de un anestésico local de rápido inicio de acción y duración prolongada pero con menos efectos tóxicos que los anestésicos locales disponibles, condujo al descubrimiento de la propilropivacaína (LEA-103 o ropivacaína), un S-enantiómero de la familia amida, recientemente aprobado para uso en humanos por la vía peridural, para infiltración de nervios periféricos y en anestesia local por infiltración.

Después de administrarse en el espacio peridural se absorbe sistémicamente y se une a las proteínas plasmáticas en el 94%; tiene un volumen de distribución

de 60 L. Se metaboliza en hígado a través del citocromo P450 1a y 3a produciéndose cuatro metabolitos principales: 3-OH-ropivacaína, 4-OH-ropivacaína, 2-OH-ropivacaína y el más importante 2,6-pipecloxilida. En orina aparecen pocas cantidades de ropivacaína sin metabolizar. Posterior a la administración peridural tiene una vida media de eliminación plasmática de 5 a 7 horas y de 2 horas si se administra por vía endovenosa. La menor cardiotoxicidad de ropivacaína durante el embarazo y el hecho de no afectar el flujo uterino motivó su uso en analgesia obstétrica y en cesárea donde ha demostrado una discreta superioridad sobre la bupivacaína.

En 1973 Mark's y Sachar's revolucionaron la percepción del concepto de una adecuada analgesia de forma convencional.

En 1976- se desarrolla la PCA de manera comercial "Cardiff Paillor" en la escuela nacional de medicina de Welsh. A partir de ella se ha desarrollado una enorme tecnología.⁶

En 1979- Wang et al. Reporta el. al. primera administración de opioides al neuroeje.

En 1980- Se reporta el primer estudio controlado de uso de opioides en espacio epidural como analgesia postoperatoria.⁷

En 1996- Se sintetiza la ropivacaina para efectos médicos.⁴

-MARCO DE REFERENCIA

-Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, de sus siglas en inglés) lo define como: Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial. Descrito en términos de dicho daño” (IASP www.iasp-pain.org mayo 2012) ^{8 9 10}

-Clasificación del dolor

El dolor se puede clasificar desde el punto de vista neurofisiopatológico en nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo se transmite a través de las fibras sensitivas C amielínicas y por las pequeñas fibras mielínicas A, a través del ganglio de la raíz posterior y por las vías espinotalámicas de la médula hasta el tálamo, la sustancia gris periacueductal y otros centros cerebrales. El dolor nociceptivo incluye el dolor somático y el dolor visceral. El dolor somático puede ser superficial, ya que las aferencias nociceptivas se originan en la piel, tejidos subcutáneos y mucosas; pero también puede ser profundo, originándose en músculos, tendones, articulaciones o huesos. Suele describirse como agudo, punzante, bien localizado (superficial) o como sordo y menos localizado (profundo). El dolor visceral está causado por un proceso patológico o por el funcionamiento anormal de un órgano interno o de sus cubiertas (pleura parietal, pericardio y peritoneo). Se asocia a menudo con náuseas, vómitos, sudación y cambios en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial. El dolor neuropático se debe a la lesión o disfunción del sistema nervioso periférico o central. Un número y localización errónea de los canales del sodio en las neuronas lesionadas es la causa del menor umbral de respuesta y de la activación de los potenciales de acción, incluso en ausencia de un estímulo. Al parecer, el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) está implicado en la fisiopatología del dolor neuropático y de otros estados álgicos crónicos. En situaciones patológicas, el receptor NMDA se activa incorrectamente dando lugar a un estado de hiperexcitabilidad de las vías del dolor, lo que se conoce como «facilitación». El dolor neuropático suele describirse como quemazón, hormigueo o entumecimiento, y puede asociarse a alodinia e hiperalgesia. El dolor intercurrente se refiere a un brote episódico de dolor en el contexto de un dolor de base bien controlado. El dolor habitual del paciente puede aumentar inmediatamente antes de la dosis siguiente del analgésico administrado. El dolor incidental es una variedad particular de dolor intercurrente, como el que se genera por el movimiento⁸.

-Dolor Visceral

Se puede discriminar mucho el dolor somático y poco el dolor visceral. El dolor visceral es difícil localizar porque hay pocos receptores viscerales. Se manifiesta como un dolor referido a estructuras somáticas. El dolor provocado

en estructuras viscerales es proyectado sobre estructuras somáticas. Genera respuestas pseudoafectivas. Produce hiperalgesia cutánea profunda.

Los factores desencadenantes del dolor visceral son:

1. Distensión o contracción de las paredes de una víscera hueca.
2. Distensión de la cápsula de un órgano sólido.
3. Anoxemia, pérdida de irrigación.
4. Formación y acumulación de agentes productores de dolor.
5. Acción directa de estímulos químicos.
6. Tracción o compresión de ligamentos o vasos.
7. Necrosis de diferentes estructuras.

El dolor visceral se refiere a estructuras somáticas

Existen dos teorías:

-Teoría de la convergencia. Dos o más neuronas hacen sinapsis sobre la misma neurona postsináptica. La divergencia es cuando una neurona hace sinapsis sobre más de una neurona postsináptica. La teoría de la convergencia dice que dos neuronas (somática y visceral) convergen a la misma neurona secundaria, que transporta la información hacia el encéfalo mediante el tracto espinalámico. Cuando envía información aferente hacia arriba, hay sensación de dolor a la estructura somática porque la estructura visceral no tiene dolor. Cuando el cerebro proyecta la información, la interpreta como si proviniera de la estructura somática. El dolor es referido.

-Teoría de la facilitación. Dice que hay 2 vías aferentes (somática y visceral) y 2 neuronas de segundo orden. La neurona visceral emite una vía colateral, sinapsis con la neurona de segundo orden somática. Cuando hay dolor, la señal visceral no se interpreta. Si se liberan neurotransmisores a la vía colateral, tiene un estado excitatorio más elevado y emite impulsos nerviosos.

- *Mecanismos de dolor agudo postoperatorio.*

El dolor agudo se ve limitado por el tiempo y la agresión quirúrgica activando todos los nociceptores de las terminales nerviosas de tejidos superficiales y profundos, cutáneos y viscerales manifestando todo tipo de dolor somático superficial o profundo, visceral y neuropático. Estas respuestas incluyen 4 fases.

1. Lesión tisular y liberación de mediadores químicos a nivel local.
2. Sensibilización de los nociceptores periféricos en la zona lesionada, llamada hiperalgesia primaria y sensibilización alrededor de la zona lesionada, lo que se llama hiperalgesia secundaria.
3. Sensibilización central por hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior a nivel medular, trae como consecuencia aumento del tamaño de sus campos receptores, alteraciones en el procesamiento de la sensibilidad nociceptiva (incremento de la intensidad y duración de la respuesta frente a una estimulación repetida), con elevación simpática y exageración de los reflejos segmentarios espinales y suprasegmentarios.

4. Cese de la estimulación a la cicatrización de la herida lesionada y recuperación de la sensibilidad normal ¹¹

-Nivel de tolerancia al dolor

La IASP lo define como: La intensidad máxima de un estímulo del dolor que produce que un sujeto está dispuesto a aceptar en una situación dada. ¹⁰

-Analgesia

La IASP lo define como: La ausencia de dolor en respuesta a la estimulación que normalmente sería doloroso.

- Manejo del dolor agudo.

Se han descrito varias posibilidades para el manejo del dolor agudo, las cuales son:

-Analgesia polimodal o balanceada: implica la combinación de diferentes clases de analgésicos, así como su aplicación en diferentes sitios de administración.

-Analgesia preventiva: es la analgesia que se inicia antes de que el dolor aparezca, pero posterior al acto quirúrgico.

-Analgesia anticipada: es la analgesia que se inicia antes de la incisión quirúrgica, se concibe como adyuvante a la analgesia del posoperatorio. Su fundamento es el de bloquear las señales nociceptivas desde el sitio quirúrgico y con ello inhibir la sensibilización periférica y central, se previene la exagerada respuesta al dolor posoperatorio ⁹.

Para mejorar el alivio del dolor y reducir la incidencia y la gravedad de los efectos adversos, en la analgesia postoperatoria debe utilizarse un abordaje multimodal. Ello implica utilizar diferentes clases de analgésicos, incorporar analgésicos coadyuvantes y emplear distintas vías de administración ¹²

El dolor postoperatorio mal controlado puede dar lugar a consecuencias a corto y a largo plazo, como complicaciones en la calidad de vida, aumento de la disfunción cognitiva postoperatoria y una mayor incidencia de dolor crónico después de la cirugía.

Hay suficientes datos que sugieren que la analgesia epidural ofrece una analgesia postoperatoria superior a la ofrecida por los opioides sistémicos, incluida la analgesia intravenosa controlada por el paciente. Además de mejorar el control del dolor, la anestesia y analgesia epidurales pueden mejorar los resultados de los pacientes (menor morbilidad y, posiblemente, menor mortalidad) al atenuar la fisiopatología perioperatoria. El empleo de analgesia epidural en el tratamiento del dolor postoperatorio ha evolucionado como componente crítico de un planteamiento multimodal, con el fin de lograr una

analgesia adecuada con mejores resultados. Una estrategia basada en la evidencia para la analgesia postoperatoria que emplea tanto técnicas de analgesia regional como otras modalidades ajustadas a las necesidades de cada paciente pueden ofrecer los mejores resultados a los pacientes.⁹

Existen en la actualidad un buen número de fármacos empleados para tratar de lograr todos estos objetivos, y otros como anestésicos locales y opioides de duración intermedia que han sido y sigue siendo estudiada con el fin de determinar la posible utilidad y seguridad de su administración entre estos pacientes para proporcionarles entre otros aspectos sedación y analgesia⁹

-Medición del Dolor – Escala Visual Análoga (EVA)

Es una escala creada para medir la intensidad del dolor de acuerdo al gesto del rostro. Cada cara muestra más dolor que la anterior hasta llegar a la última cara. *Sus valores van desde el 0 al 10, contando de izquierda a derecha, de manera que '0' = 'sin dolor' y '10' = 'muchísimo dolor'. No use palabras como 'feliz' y 'triste'. (Anexo 1)*

-Guía de manejo del dolor agudo y postoperatorio

El manejo del dolor en el puerperio.

1. El paracetamol y los AINE (anti inflamatorios no esteroideos) son iguales, sólo modestamente eficaces en el tratamiento del dolor uterino. En particular, el ibuprofeno, parecen seguros,
2. El dolor después del parto requiere un tratamiento adecuado, ya que coincide con la nueva física, emocional, aprendizaje y puede desencadenar la depresión postnatal.
3. La prescripción de medicamentos durante la lactancia requiere la consideración de la transferencia a la leche materna, absorción por el recién nacido, y los posibles efectos adversos para éste, disponibles las normas de prescripción que se deben seguir.
4. La morfina parenteral, fentanil y otros opioides se consideran seguros en la lactancia.
5. Los anestésicos locales parecen seguros en la lactancia.

Con respecto a los anestésicos locales es importante tener conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de las principales clases de agentes. La quiralidad en las formulaciones de anestésicos locales. Aditivos en locales preparados anestésicos y sus importancia clínica. Las indicaciones, riesgos, beneficios y la eficacia de la aplicación local de anestésico epidural. Los riesgos y beneficios de una combinación de analgesia.

Los signos, síntomas y tratamiento de la toxicidad sistémica de anestésico local, el riesgo de toxicidad en relación a la selección del agente y el sitio de administración, y la manera de distinguir tal toxicidad de otros efectos adversos comunes de anestesia local como hipotensión. Detectar la presencia de alergia.

Ser consciente de los efectos adversos fisiológicos y psicológicos del dolor agudo y su modificación para la anestesia (regional vs general) y las técnicas analgésicas como:

A. Metabólico: la movilización de sustrato, el catabolismo mediada en gran parte por la secreción de la hormonal.

B. Cardiovascular: hipertensión, taquicardia, isquemia miocárdica, disminución de umbral de fibrilación.

C. La hipercoagulabilidad: los riesgos de enfermedad trombótica o embólica debido a la inmovilización, lesión de los tejidos, y las acciones hormonales.

D. Pulmonar: Debido a compromiso debido a la inmovilización y la insuficiencia intrínseca del músculo diafragmático.

E. Gastrointestinal: debido al dolor y las terapias de dolor (especialmente los opiáceos)

F. Malestar psicológico y la disfunción cognitiva, debido a las respuestas al dolor y el estrés hormonal, ansiedad, terapias de impotencia, insomnio y dolor.

G. La predisposición al dolor crónico debido a la sensibilización neuronal central.

Estar familiarizado con las propiedades farmacológicas de las principales clases de fármacos utilizados para el tratamiento del dolor agudo, comenzando con dosis iniciales habituales, potencia equivalente.

-Respecto al uso de los opioides (fentanil), se debe tomar en cuenta su selectividad de receptores, su característica agonista, y permitir la sustitución racional de fármacos, su presencia de reacción adversa o efectos secundarios. Los efectos adversos comunes (depresión respiratoria, sedación, estreñimiento, náuseas, prurito y retención urinaria). Su reversión repentina con otra clase de opioides como naloxona.

Los riesgos y beneficios del uso de opioides espinales se demuestran con pruebas a favor y en contra de la selección de la vía espinal, en comparación con la vía sistémica para procedimientos quirúrgicos específicos.

Se deben reconocer los problemas especiales asociados con el uso de los opioides en pacientes con tolerancia a éstos ó abuso de sustancias.

La ruta epidural analgésica, se debe conocer los riesgos y beneficios. Destacar los riesgos asociados con el uso de drogas por ésta vía. Cabe destacar, que se debe extremar cautela en pacientes bajo tratamiento con drogas que alteran la coagulación.

Recalcar la importancia de los protocolos y procedimientos para la gestión de la seguridad, pre, intra y postoperatorio, incluyendo la educación y la formación de todo el personal involucrado.

Las características principales de diagnóstico y manejo adecuado de las complicaciones importantes o problemas que puedan surgirse en relación con el tratamiento, incluye:

- a. Hematoma epidural
- b. Absceso epidural
- c. Lesión de raíz del nervio espinal
- d. El síndrome de cauda equina
- e. Síntomas neurológicos transitorios.
- f. Meningitis
- g. Dolor de cabeza asociado con hipotensión
- h. Extremidades síndrome compartimental, lo que podría enmascarar por el exceso de la analgesia epidural.
- i. Alteración temporal de la función de la vejiga, principalmente para la micción.

-Objetivo de la analgesia epidural:

1. Aprovechar la anestesia epidural ante todas las técnicas para una cirugía, el objetivo es proporcionar un mejor alivio del dolor postoperatorio en comparación con la administración de opioides parenterales.
2. Anestésicos locales epidurales mejoran la oxigenación y reducen las infecciones pulmonares y otras complicaciones pulmonares en comparación con los opioides parenterales.
3. La analgesia epidural con anestésicos locales mejora la recuperación del intestino después de la cirugía abdominal.
4. La combinación de bajas concentraciones de anestésicos locales y opioides proporcionan una analgesia mejor que la proporcionada por los compuestos individuales.
5. El riesgo de daño neurológico permanente en asociación con la analgesia epidural es pequeña, la incidencia es más alta donde se han producido retrasos en el diagnóstico, y si la descompresión está indicada debe realizarse de inmediato (dentro de las 8 horas de la aparición de signos neurológicos) ya que aumenta la probabilidad de recuperación neurológica parcial o total.
6. La disposición de la analgesia epidural en infusión continua o administración controlada por el paciente, con una mezcla de anestésico local y opioides es seguro en la sala general del hospital, mientras es supervisado por un servicio de dolor con la anestesia basada en las 24 horas, la cobertura de personal médico y supervisado por así personal capacitado de enfermería. (IASP) ¹⁰

-Manejo del dolor por vía espinal.

La vía peridural es la más utilizada para manejo de dolor postoperatorio, por los beneficios que representa, siendo la indicación más frecuente para la administración de analgesia con opioides peridurales, sobretodo aquellos pacientes que fueron manejados con bloqueo peridural para su intervención quirúrgica, que no presentaron anestesia inadecuada, ni complicaciones que pueden contraindicar su uso.

Los beneficios de la analgesia por éste método son: manejo de opioides con micro dosis, mínimos efectos hemodinámicos cardiorespiratorios, sin bloqueo simpático ó motor, que permita al paciente la deambulaci3n sin riesgo de hipotensi3n tipo ortostático, e incoordinaci3n motora, que por lo general se asocia con la administraci3n de anestésicos locales a altas concentraciones. Estas ventajas de los opioides peridurales son particularmente benéficas en las pacientes de alto riesgo.

Los mecanismos por los cuales actúan los opioides a nivel de receptores constituyen lo que se ha llamado: analgesia espinal selectiva. Por un bloqueo selectivo del dolor por la vía espinal que radica en la ausencia de bloqueo simpático e hipotensi3n postural, lo cual permite una deambulaci3n temprana, evita con colapso cardiovascular, o convulsiones; siendo éstas las complicaciones más severas de los anestésicos locales. Se debe tomar en cuenta que la depresi3n respiratoria es la complicaci3n más severa del uso de opioides espinales.

El término “analgesia espinal selectiva” comprende neurofisiológicamente la presencia de receptores opioides específicos de la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal, lo cual provoca un tipo de bloqueo inhibitorio a nivel presináptico y postsináptico, inhibiendo así la excitaci3n de la célula neuronal produciendo un bloqueo selectivo de la construcci3n del dolor; tiene una mejor eficacia en el dolor postoperatorio.

La liposolubilidad de los opioides es de suma importancia por su rápida penetraci3n y absorpci3n en los receptores espinales, sin presentar depresi3n respiratoria en etapa tardía, pero producen efectos secundarios inmediatos como: náusea, v3mito, prurito, retenci3n urinaria. Que en dado caso de presentarse deben ser tratados de forma eficaz.

Las guías de IASP para el manejo peridural del dolor mencionan que el fentanil tienen una tolerancia relativa 50, vida media 3-6 horas dando un bolo de 0.025 a 0.1 mg, infusi3n de 0.010 a 0.25 mg/h.

CMN “20 de noviembre” ISSSTE utiliza infusi3n peridural con opioides a volúmenes bajos y dosis de rescate adicional para control del dolor en ginecología. El fentanil se usa a dosis inicial 0.001 a 0.002 mg/kg, Dosis 24 horas 0.010- 0.020 mg/kg, dosis de rescate 0.030 mg/-kg. Se administra un volumen de 20-30 ml en 24 horas dependiendo de la concentraci3n y volumen de fármacos analgésicos.³

Para la analgesia regional y medicación concomitante con anticoagulantes, sabemos que: 1. La anticoagulación es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de un hematoma epidural después del bloqueo neuroaxial. (IASP)¹⁰

Modos y dosis de PCA

-Concepto de MEAC.

Mínima concentración efectiva alcanzada de un fármaco opioide para dar un tratamiento de analgesia efectiva. Se le llama MEAC por sus siglas en inglés "Minimum Effective Analgesic Concentration". El MEAC alcanzado puede variar según el nivel de dolor y analgesia.

Cabe considerar que la analgesia efectiva puede variar considerablemente entre individuos por ello se establece que hay una variabilidad farmacodinámica ante la respuesta de los opioides y por lo tanto a los requerimientos.

Se estudiaron los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos de los requerimientos de los opioides. Con lo cual sugieren que el MEAC de un individuo puede estar determinado por el flujo de opioide endógeno contenido de líquido cerebroespinal. Por lo que pacientes que tienen más opioide endógeno en el líquido cerebroespinal requieren menos MEAC para establecer y mantener analgesia.

Hay dos requisitos para una establecer una efectiva analgesia con opioides:

- 1- Individualizar la dosis del opioide, quitando el dolor para alcanzar el MEAC y la analgesia.
- 2- Mantener una óptima concentración plasmática constante de las concentraciones del opioide, evitando picos y valles.⁶

Los miembros de la ASA miembros están de acuerdo en el uso de los opioides neuroaxiales para analgesia postoperatoria, ya que mejoran la analgesia y la satisfacción materna.

Dentro de las recomendaciones en las guías para el manejo anestésico en prácticas de anestesia obstétrica mencionan que para la analgesia postoperatoria después de la anestesia neuroaxial de cesárea, se prefieren los opioides neuraxiales sobre las dosis intermitentes de opioides administrados parenteralmente.²

-Farmacología

-Opioides

Los opioides son frecuentemente usados para alivio del dolor, se pueden administrar para anestesia regional.

Los opioides con anestésicos locales en el espacio epidural hacen sinergia el efecto anestésico y analgésico sin incrementando del riesgo de toxicidad.

-Fentanil.

El fentanil es un opioide agonista, sintético, derivado de la familia fenilpiperidina. Nombre químico N- (1- fentanil-4- piperidil) propionanilide citrato (1:1) y una fórmula química $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$ con un peso molecular de 528.60. pKa 8.43 a pH de 7.4, el 91% del fentanil está ionizado y su unión a proteínas es de 79-87%.

Narcótico analgésico de 75- 125 veces más potente que la morfina, pero su eficacia ó efecto máximo es similar.

Produce sus primeros efectos en el sistema nerviosos central. Analgesia, euforia, sedación, disminución en la capacidad de concentración, sensación de calor y pesadez de extremidades y sequedad de boca.

Su metabolismo es por desalquilación hidroxilación e hidrólisis amida a metabolitos inactivos que se excretan por bilis y orina. La vida media de eliminación o B del fentanil es de 185 a 219 minutos reflejo del gran volumen de distribución.³

Actúa en el receptor agonista opioide *mu*, que produce analgesia profunda dosis dependiente.

Como efectos no deseados: náusea y vómito (por su acción en el piso del cuarto ventrículo), prurito, depresión respiratoria y apnea (dosis dependiente, por su acción en el centro ventilatorio), sedación y en dosis altas puede producir pérdida del conocimiento.¹³

Las reacciones adversas cardiovasculares son: hipotensión y bradicardia.

Los efectos adversos en sistema nervioso central son: visión borrosa vértigo, convulsiones y miosis.

Las reacciones gastrointestinales son: espasmo del tracto biliar y retraso en el vaciamiento gástrico.¹⁴

-Anestésicos Locales.

Los anestésicos locales son fármacos que bloquean las impulsos eléctricos de los tejidos excitables, la cual está basada en la transmisión de impulsos eléctricos a través de la membrana celular y signos de transducción. La energía necesaria para la propagación y mantenimiento el equilibrio del potencial eléctrico. El flujo de ion sodio voltaje dependiente es el responsable del potencial de acción .¹³

El mecanismo molecular de los anestésicos locales- Es ampliamente conocido y aceptado que los anestésicos locales inducen anestesia y analgesia a través de los canales de sodio por uniones reversibles intracelulares.

El mecanismo de bloqueo nervioso- La aplicación de anestésicos locales produce a una concentración dependiente un decremento en el flujo de sodio.

Lo cual, bloquea la transmisión del potencial de acción a lo largo de la fibra nerviosa. El grado de bloqueo depende de la concentración y el volumen del anestésico local necesario para suprimir la regeneración del impulso nervioso a través de la fibra nerviosa.

Cabe mencionar, que no todas las modalidades de fibras sensitivas y motoras son bloqueadas por los anestésicos locales. Secuencialmente desaparece: sensación de temperatura, propiocepción,, función motora, Dolor fuerte y tacto ligero. Esto se debe a la diferencia en el diámetro y largo de las fibras, las más pequeñas son más susceptibles al bloqueo farmacológico.

- Ropivacaína

Anestésico Local del grupo amida.

Primer Enantiómero puro, la sal hidrocloreto de la 2'-6'- pipercoloxiidina, sintetizada a partir de mepivacaína. Esta preparada como L- isómero puro (levógiro). La adición de radicales al extremo aromático o amina del AL aumenta el grado de unión a proteínas, que se considera como el responsable de una mayor duración de acción de la actividad anestésica.

Su liposolubilidad es intermedia. Entre meperidina y bupivacaína; así como un efecto intrínseco vasoconstrictor.

Es una droga que posee una estructura quiral puesto que sus moléculas de carbón asimétricas. Además posee una porción lipofílica y una hidrofílica.

Con una latencia similar al de la bupivacaína, pero con una potencia con respecto a la bupivacaína de 0.75.

Los fármacos enantiomeros levogiros poseen una menor cardiotoxicidad que las mezclas racémicas ó enantiómeros dextrógiros.¹⁴

Es un análogo químico de mepivacaína y bupivacaína. Se diseñó para retener las propiedades favorables de la bupivacaína al tiempo que disminuye la toxicidad cardiaca. Su mecanismo de acción es similar a los demás anestésicos locales, bloqueando la conducción al disminuir o prevenir el gran incremento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al Sodio que normalmente se produce por una despolarización leve de la membrana. Esta acción se debe a su interacción directa con los canales de Sodio de compuerta de voltaje, específicamente el lado citoplasmático de dicho canal. La acción del anestésico local se encuentra influenciada por: tamaño de la fibra sobre la que actúa, cantidad de anestésico local disponible en el lugar de acción y las características farmacológicas del anestésico local ii.⁹

Propiedades Fisicoquímicas para uso clínico- pKa 8.1, Ionización a pH de 7.4 de 83%, Coeficiente de partición (Solubilidad lípidos) 775, Porcentaje de unión a proteínas del 94%¹³

Posee una Potencia en escala de 1-4 de 4 con un comienzo de acción lento, una duración de 240-480 minutos. Su concentración tóxica en plasma es de >4mcg/ml. Con dudosos efecto benéfico al adicionar epinefrina.¹⁵

La estructura química de la ropivacaína, al igual que los demás anestésicos locales se encuentra constituida por cuatro subunidades:

-Subunidad 1: núcleo aromático

Es el principal responsable de la liposolubilidad de la molécula. Está formada por un anillo bencénico sustituido. La adición de más grupos a este nivel aumentará la liposolubilidad.

-Subunidad 2: unión éster o amida

Es el tipo de unión del núcleo aromático con la cadena hidrocarbonada y determinará el tipo de degradación que sufrirá la molécula: los amino-ésteres son metabolizados por las pseudocolinesterasas plasmáticas y los amino-amidas a nivel hepático, siendo estas últimas más resistentes a las variaciones térmicas.

-Subunidad 3: cadena hidrocarbonada

Generalmente es un alcohol con dos átomos de carbono. Influye en la liposolubilidad de la molécula que aumenta con el tamaño de la cadena, en la duración de acción y en la toxicidad.

Subunidad 4: grupo amina

Es la que determina la hidrosolubilidad de la molécula y su unión a proteínas plasmáticas y lo forma una amina terciaria o cuaternaria. Según los sustituyentes del átomo de nitrógeno variará el carácter hidrosoluble de la molécula.

Otra característica de estas moléculas, excepto la de lidocaína, es la existencia de un carbono asimétrico, lo que provoca la existencia de dos estereoisómeros "S" o "R", que pueden tener propiedades farmacológicas diferentes en cuanto a capacidad de bloqueo nervioso, toxicidad o de ambos. En general las formas "S" son menos tóxicas. La mayoría de preparados comerciales están disponibles en forma racémica de anestésico local, excepto la ropivacaína, constituida tan solo por el enantiómero S-ropivacaína¹²

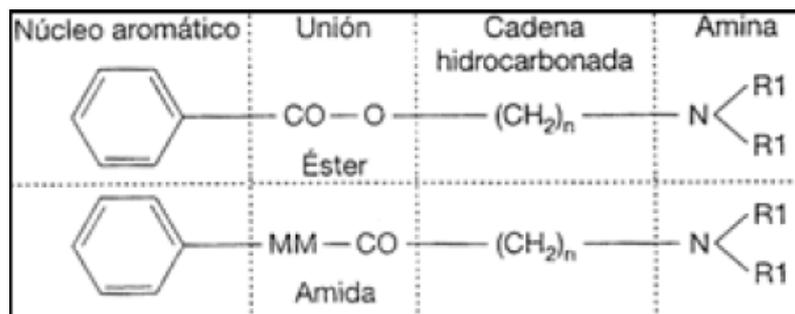


Fig. 1. Estructura química de los anestésicos locales.

Farmacocinética

- Absorción. Aunque el uso de estos agentes busca un efecto local, los mismos terminan pasando a la circulación, de una manera que depende del lugar de administración: Interpleural > intercostal > caudal > paracervical > epidural >

braquial > subcutánea > subaracnoidea. Como ya se indicó, la transferencia de los anestésicos locales depende mucho de su liposolubilidad.

- Distribución. Depende de la unión a proteínas (albúmina y α 1-glicoproteína ácida) y de la solubilidad de cada agente en particular.

- Eliminación. El metabolismo es la forma básica de eliminación, ocurriendo a nivel microsomal hepático para los agentes tipo amidas y por medio de la acción de la pseudocolinesterasa plasmática para los ésteres. Los metabolitos se excretan por vía renal (por esta vía, solo una fracción muy pequeña llega a excretarse de forma inalterada).

Presenta acción vasoconstrictora intrínseca, por lo cual no es necesario añadirle adrenalina. La dosis de ropivacaína para anestesia epidural de 2 a 2,3 mg/Kg; y por vía subaracnoidea se pueden obtener buenos resultados con 15 mg al 0,5 % ó 22,5 mg al 0,75 %, hiperbárica iii. 12

La ropivacaína administrada por vía epidural lumbar a una concentración de 7.5 mg/ml a un volumen entre 15 y 20cc y con una latencia entre 10 y 20 minutos, obtenemos una duración del efecto anestésico entre 3 y 5 horas iv. ¹³

Concentración Plasmática Pico (Cmax) después de anestesia regional.

Ropivacaina epidural a una dosis de 150 mg Concentración plasmática Pico 1.07 mcg/ml, Tiempo requerido para concentración plasmática pico 40 mcg/ml.

El volumen de distribución de Steady State (VDss) 0.84 L/Kg Clearance 0.63 L/Kg/h Vida media de eliminación 1.9 h. ¹⁴

Vida media después de su aplicación peridural es de 5-7 horas. La dosis recomendada de ropivacaina peridural para cesárea es de ropivacaína al 0.75% ó 7.5 mg/ml, (113-188 mg ó 15- 25ml) administrada en forma fraccionada. Con adecuada tolerancia y relajación muscular abdominal para la cesárea. Cabe mencionar que también proporciona analgesia. El tiempo de latencia es de 10-20 min, con un promedio de 14 minutos, pero lo ideal es esperar hasta 30 minutos para obtener un bloqueo de alta calidad. La duración del bloqueo sensitivo a nivel de T6 es de 1.7 -3.2 horas, mientras que el bloqueo motor es de 1.4 – 2.9 h. En cuanto a potencia la ropivacaina es menos potente en comparación a la bupivacaína 1 : 1.3. Pero la ropivacaína da un bloqueo sensitivo mayor , pero el bloqueo motor es de menor intensidad. Lo que hace ideal el uso de ropivacaína para analgesia, por si efectiva analgesia y poco bloqueo motor. No necesita conservadores y tampoco vasoconstrictores.

A la ropivacaína se le puede adicionar un opioide para mejorar la analgesia como fentanil de 50-100 microgramos. No es necesario adicionar bicarbonato ni epinefrina a éste anestésico local, pues causa un leve efecto vasoconstrictor, con disminución del flujo sanguíneo medular, sin repercusiones clínicas.

Las valoraciones del Apgar y las neuroconductuales en el recién nacido, se ha visto que son altas, en cirugías en donde no hubo sufrimiento fetal. En dichas valoraciones no hubo diferencia significativa entre el uso de ropivacaína y bupivacaína peridural. ¹⁵

Usos clínicos.

Para anestesia epidural se usa a concentración a 0.5%- 1.0% con establecimiento del bloqueo a velocidad moderada, con una duración de 2- 6 horas y dosis máxima recomendada a dosis única es de 200 mg.¹⁴

Su menor liposolubilidad ocasiona un bloqueo motor mas reducido. Penetra con mayor dificultad a la fibra nerviosa motora, con lo cual se logra una adecuada disociación sensitivo- motora a bajas concentraciones. Penetra con mayor rapidez a las fibras C que a las fibras A y produce un bloqueo que depende de su liposolubilidad y peso molecular.

Es por eso que ha usado ampliamente para analgesia obstétrica, por su baja cardiotoxicidad y neurotoxicidad en comparación a la bupivacaína.

A nivel epidural la ropivacaína en concentraciones de 0.5- 0.75 y 1 % presenta una latencia de 4-6 minutos. Mientras la duración anestésica de 4-6 h. Como todas las aminoamidas en los microsomas hepáticos que varía de 0.2- 0.6 %. Solo el 1% de elimina por riñón sin modificaciones.

La ropivacaína peridural no altera el flujo sanguíneo uteroplacentario ni la circulación fetal.

Dosis máxima 2- 3 mg/kg. Dosis tóxica convulsiva 4.9 mg/kg por vía endovenosa.¹⁶

-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El postoperatorio, el puerperio inmediato y la lactancia cursan simultáneamente en la paciente sometida a cesárea, por lo que es importante minimizar el uso de medicamentos para permitir una lactancia segura y una recuperación expedita.

Por un lado es importante que la paciente postoperada de cesárea deambule rápidamente para disminuir la probabilidad de una tromboflebitis y tromboembolia pulmonar subsecuente, lo cual es factible con el uso de la ropivacaína por vía peridural, puesto que se preserva la función motora.

Por otro lado, se ha comprobado la eficacia de las combinaciones de ropivacaína y narcótico para la analgesia durante el trabajo de parto y para la cesárea, pero no se ha probado dicha combinación para dar analgesia postoperatoria después de la cesárea ni tampoco se ha probado el uso de una infusión peridural continua suplementada con bolos administrados por la paciente (PCA por las siglas en inglés de *Patient Controlled Analgesia*) para el control del dolor postoperatorio.

Es muy importante saber si el uso de un método de analgesia peridural continua más dosis adicionales administrados con el método PCA es de utilidad en una población de pacientes postoperadas de cesárea electiva así como conocer el perfil y tipo de efectos colaterales asociados a la técnica analgésica.

-JUSTIFICACIÓN

No existen informes en la literatura médica del uso de una infusión continua de una mezcla de ropivacaína más fentanilo suplementado con dosis adicionales a través del método PCA para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea electiva.

-CONSIDERACIONES ÉTICAS.

- Apéndice A- Declaración de Helsinki Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.¹⁹

- Apéndice B- Ley General De Salud. Apartado Bis De Investigación En Humanos.²⁰

-OBJETIVO

El objetivo es comparar la dosis totales de ropivacaina y fentanil por infusión peridural continua más PCA para lograr control del dolor postoperatorio inmediato en las pacientes intervenidas quirúrgicamente de cesárea, en las primeras 36 horas después de la cirugía.

-HIPÓTESIS

La infusión peridural continua a razón de 2 mL/h suplementada con PCA por la misma vía dará una analgesia de la misma calidad y con menor número de efectos colaterales que una infusión peridural continua de 3 mL/h suplementada con PCA.

-DISEÑO

Se trata de un estudio clínico, longitudinal, comparativo, prolectivo, doble ciego, analítico y controlado.

-Seguimiento

Se le dio seguimiento a las pacientes durante el postoperatorio inmediato durante su hospitalización de 36 horas.

-Asignación de la maniobra: según el criterio del anestesiólogo a cargo del caso

-Evaluación: Doble ciego

-Recolección de datos: prolectiva

-MATERIAL Y MÉTODO

Usamos una técnica anestésica peridural con anestésicos locales en combinación con el opioide para la cesárea, colocando un catéter en el espacio peridural lumbar. Por medio de éste se puede administrar dosis adicional anestésica transoperatoria. Dicho catéter peridural, se conecta a filtro bacteriológico y se fija, con fines de analgesia peridural.

Con fines de tesis se ha decidido utilizar la combinación de anestésico local (ropivacaína) y un opioide (fentanil) en infusión, y dar opción de rescates adicionales controlados por el paciente para su mayor confort, dicho rescate se programa en intervalos de 20 minutos dosis. (Tahzin 2008) ¹⁸

Muestra: Paciente femenino mayor de 18 años cursando el último trimestre del embarazo. Estado físico en la Clasificación de American Society of Anesthesia ASA grado 1- 2- 3

Se le practica técnica anestésica regional: Bloqueo peridural lumbar a nivel de L2-L3, colocación de catéter peridural con dirección cefálico. Con agentes anestésicos para la cesárea de Ropivacaína 7.5% (8ml), Lidocaina 2% con epinefrina 160mg (8ml), Fentanil 200mcg (4ml), bicarbonato 1cc.

Se inicia analgesia peridural en Unidad de Cuidados Postoperatorios cuando la paciente tiene la calificación de escala de Bromage de 0-1 (Anexo 2)

La analgesia peridural por infusión continua por control del paciente 2 grupos a estudiar:

Grupo 1: Ropivacaína 7.5% 10 ml = 75 mg/10 ml - dilución (0.625mcg/ml)
Fentanil 50 mcg/ml, se usan 300mcg /6mL dilución (2.5mcg/ml),
se agregan 114 ml de solución salina 0.9% dando un volumen total de 120 ml.
Para pasar por infusión continua PCA 3 ml/h. Se programan rescates de 1 ml cada 20 minutos (3 recates por hora)

Grupo 2: Ropivacaína 7.5% 10 ml 75 mg/ml – dilución (0.625mcg/ml)
Fentanil 50 mcg/ml – se usan 300mcg/6ml = dilución (2.5mcg/ml),
se agregan 114 ml de solución salina 0.9% dando un volumen total de 120 ml.
Para pasar por infusión continua PCA 2 ml/h Se programan rescates de 1 ml cada 20 minutos (3 recates por hora).

MEDICIÓN

-*Tamaño de la muestra* -32 pacientes.

Muestreo Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio.

a) Según criterio del anestesiólogo a cargo del caso.

-Criterios de Inclusión

Características de la Población para experimentación: Paciente femenino cursando la último trimestre del embarazo (36-42 semanas de gestación).

Rango de edad 18- 45 años Clasificación de ASA 2 , 3. Que sean intervenidas quirúrgicamente de cesárea cuya incisión sea Phannstael

-Criterios de exclusión

Pacientes con antecedentes de alergia a fármacos utilizados en el estudio, cuya cesárea se haya realizado por incisión en línea media, pacientes que presenten preeclampsia, eclampsia, que las pacientes tengan antecedente de ingerir medicamentos coadyuvantes y/o analgésicos. Pacientes antecedente se con punción de dura madre sintomática. Pacientes con datos de infección o malformaciones congénitas y fractura de cuerpos vertebrales en sitio de punción para colocación de catéter peridural.

-Recursos Humanos

Investigador Principal: Dra. López Hernández Emma
Investigador Responsable: Dr. Zamora Meráz Rafael Héctor Rogerio
Investigadores Asociados: Dr. Bernardo José Gutiérrez Sougarret,
Dr. José Guillermo Domínguez Cherit.

- Recursos materiales

-Recursos existentes que se utilizarán:

Bombas de infusión

Marca CADD-Legacy PCA Pump REF 21-6300 CE 0473
SIMS Graseby Ltd., WD2, +44 (0) 1923246434

Reservorio para la bomba

CADD TM Medication Cassette 100 ml
Reservoir with clamp and female Luer Nonvented stopper included REF 21-7002-24 Made in Mexico Smiths Medical ASD Inc. St. Paul, MN 55112 USA
www.smiths-medical.com

Set de Extensión

CADD con extensión, doble macho unidireccional y calmp de seguridad REF 21-7061-24

Equipos de Punción Peridural

-Epidural Mini Pack (Minipacks Epiduraux) PT4954-16 REV.003 10/10
Smiths Medical ASD. Inc.Contiene:
Filtro bacteriológico plano 0.2 mc, Aguja Touhy con alas de 16 G x 3 1/8 in
EpiFuse Catéter Conector, Catéter de inserción, Pulsator jeringa, Portex 20 G catéter epidural de nylon con terminación de 3 ojos para aguja de 16 – 17 G, Etiqueta para rotular el catéter peridural

-Continuos Peridural 16 G TOUHY REF A1120-16 PORTEX Smiths Medical
Contiene filtro bacteriológico circular 0.2 mc, Aguja Touhy con alas de 16 G x 3 1/8 in, EpiFuse Catéter Conector , Catéter de inserción, Pulsator jeringa
Portex 20 G catéter epidural de nylon con terminación de 3 ojos para aguja de 16 – 17 G, Etiqueta para rotular el catéter peridural

Medicamentos:

Fentanil 0.5 mcg/ml (Fentanest®) ampula de 10 ml
Ropivacaina 7.5% (Naropin®) Astra Zeneca ampula de 20 ml
Solución salina 0.9% estéril de 100 ml.

Jeringa estéril 50 ml

Etiqueta de rotulación del cassette para la bomba de infusión.

- Recursos financieros

No se requirieron de recursos financieros adicionales, ya que de no incluirse la paciente en el estudio, de todas maneras sería tratada de la misma manera.

- Análisis Estadístico

Debido a que el análisis preliminar mostró que las variables estudiadas se distribuían según un patrón no normal, se emplearon pruebas estadísticas descriptivas e inferenciales no paramétricas, es decir medianas e intervalos intercuartilares para las variables continuas, proporciones para las variables categóricas, prueba de U de Mann-Whitney para comparar variables continuas y la Prueba Exacta de Fischer para comparar variables categóricas; además, se usó la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de los valores de dolor medidos con una EVA y la comparación del número de rescates necesarios.

-RESULTADOS

En la Tabla 1 se observa que ambos grupos son comparables en cuanto a las variables demográficas y clínicas de interés.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al nivel de dolor postoperatorio medido con una EVA si bien existió cierta tendencia a partir de la hora 20 a que el grupo que recibió la infusión epidural de 2 cc/h tuviera menos dolor en comparación con el grupo que recibió la infusión epidural de 3 cc/h (2.4 vs 3 a las 20 h, 1.6 vs 2.3 a las 28 h y 1.3 vs 2.3 a las 36 h, respectivamente); ver tabla 2 y figura 1; esta diferencia pudiera deberse a que las pacientes pertenecientes al grupo que recibió la infusión epidural a razón de 3 cc/h tuvo una tendencia estadísticamente no significativa a presentar mayor dolor a las 2 h después de haber sido sometidas a la cesárea (1.8 vs 2.5 comparando el grupo de 2 cc/h vs el grupo de 3 cc/h). Como se esperaba, el grupo de pacientes asignado a la tasa de infusión de 3 cc/h tendió a requerir menos rescates, pero nuevamente no se observó una diferencia estadísticamente significativa (ver tabla 3 y figura 2). No hubieron diferencias significativas en la presencia de complicaciones asociadas a la analgesia ni en el grado de satisfacción de las pacientes. La razón por la que no se observaron diferencias tal vez fue debida a que la muestra no tuvo el poder suficiente para demostrar diferencias estadísticamente significativas, ya que con los resultados obtenidos, la potencia estimada del estudio apenas alcanza el 50% (probabilidad de cometer un error tipo II de 50%). Habrá que ampliar la muestra a 40 pacientes por grupo para concluir definitivamente acerca de los resultados del estudio.

Una paciente del grupo de velocidad de infusión de 2 ml/h se administró en la PCA 27 rescates efectivos. Se registraron en la PCA 87 intentos de rescate. Es importante destacar que el bloqueo en tiempo y número de rescates permisibles en la bomba PCA protegió a la paciente.

Una paciente del grupo de velocidad de infusión de 2 ml/h se le retiró la analgesia PCA por el adecuado control de dolor postoperatorio a las 24 horas del postoperatorio por indicación de su médico tratante.

-DISCUSIÓN

El estudio demostró que el uso de bombas PCA es factible y seguro para administrar analgesia peridural después de la cesárea electiva. Por su baja manipulación de la solución, menor riesgo de infecciones en neuroeje, mayor precisión de dosis administrada al el espacio peridural, y con ello, disminuir potenciales complicaciones en los pacientes.

La combinación de bupivacaina y fentanil a bajas concentraciones es efectivo en infusión continua con rescates manipulados por la paciente en lapsos determinados de 20 minutos es efectiva en el control de dolor postoperatorio en cesárea tipo Pfannenstiel y disminuye el riesgo de sobredosificación. Se observó que el nivel promedio de dolor en el grupo A fue de 1 a 4 , mientras que el en grupo B fue de 1 a 2.

Es importante mencionar que el número de pacientes incluídas en el estudio no fue suficiente para demostrar la existencia de diferencias clínica o estadísticamente significativas, por lo que será importante ampliar la muestra de pacientes para poder demostrar o rechazar definitivamente dichas diferencias. Se estima que se necesitarían unas 43 pacientes en cada grupo para poder concluir con mayor certeza en uno u otro sentido.

-CONCLUSIONES:

1.- Hasta donde sabemos, este es el primer reporte del uso de analgesia peridural en infusión continua más PCA usando una combinación de ropivacaína más fentanilo para control de dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea electiva.

2.- La combinación de ropivacaína 75 mg (10 ml al 7.5%) a una dilución al 0.12% (0.625 mg/ml) más fentanilo a una concentración de 2.5 mcg/mL (6 mL de una solución de 50 mcg/mL), en infusión continua con rescates administrados por la paciente en lapsos no menores a 20 minutos (*lock out interval*) es efectiva para el control de dolor postoperatorio después de cesáreas tipo Pfannenstiel. Con esta combinación no se observaron efectos colaterales graves, lo que demuestra la seguridad del método.

3.- Finalmente, será necesario ampliar el tamaño de muestra de ambos grupos para poder determinar si existen diferencias clínica y estadísticamente significativas usando una infusión continua de 2 o 3 mL/h.

-GRAFICAS Y TABLAS

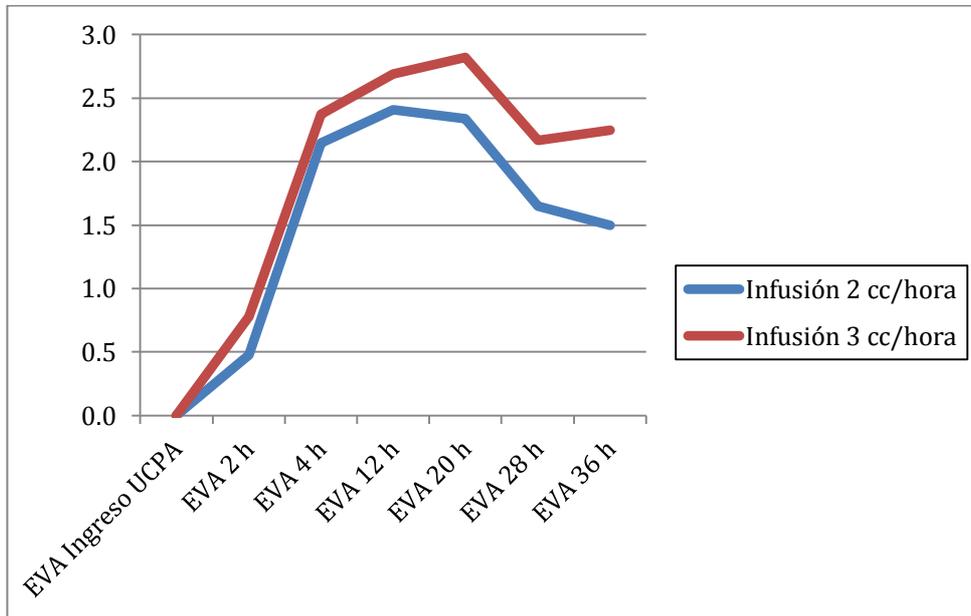


Figura 1. Dolor experimentado por las pacientes medido con la EVA

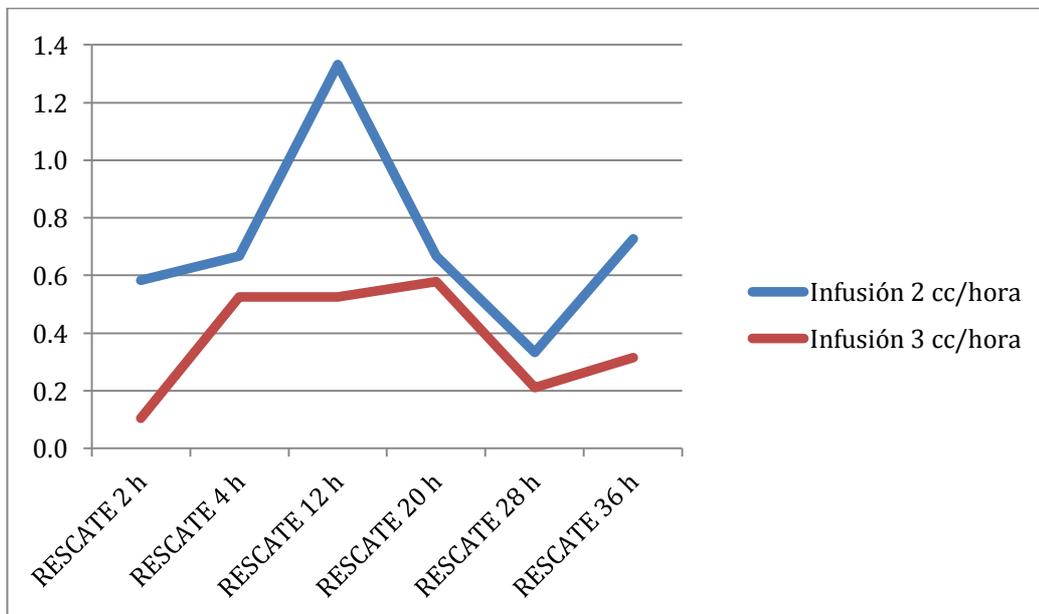


Figura 2. Número de rescates empleados por las pacientes en el postoperatorio

Tabla 1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

	ANALGESIA 2 cc/ h	ANALGESIA 3 cc/h	valor de p*
EDAD en años [mediana (IIC)]§	34 (27 - 35.5)	34 (23 - 36.5)	NS
PESO en kilogramos [mediana (IIC)]	73 (55 - 75.5)	72 (54 - 72.25)	NS
TALLA en centímetros [mediana (IIC)]	158.5 (155 - 162.8)	160 (151 - 164)	NS
PRIMERA CESÁREA (%)	100	81.8	NS
PATOLOGÍA MATERNA (%)	20	25	NS

§ IIC = Intervalo intercuartilar

* NS = no significativa

Tabla 2. DOLOR POSTOPERATORIO SEGÚN EL GRUPO DE ESTUDIO

	ANALGESIA 2 cc/h	ANALGESIA 3 cc/h	valor de p*
Ingreso a la UCPA [EVA (IIC)]§	0.0 (0 - 0)	0.0 ± 0.00	NS
2 h después de la cesárea [EVA (IIC)]	0.4 ± 2.35	0.8 ± 1.98	NS
4 h después de la cesárea [EVA (IIC)]	2.1 ± 2.96	2.4 ± 2.68	NS
12 h después de la cesárea [EVA (IIC)]	2.5 ± 2.52	2.8 ± 2.03	NS
20 h después de la cesárea [EVA (IIC)]	2.4 ± 2.21	3.0 ± 2.28	NS
28 h después de la cesárea [EVA (IIC)]	1.6 ± 1.81	2.3 ± 1.85	NS
36 h después de la cesárea [EVA (IIC)]	1.3 ± 2.36	2.3 ± 2.39	NS

EVA = Escala visual análoga

§ IIC = Intervalo intercuartilar

* NS = no significativa

Tabla 3. NÚMERO DE RESCATES POSTOPERATORIOS SEGÚN EL GRUPO DE ESTUDIO

	ANALGESIA 2 cc/Hr.	ANALGESIA 3 cc/Hr	valor de p*
2 h después de la cesárea [NoRESC (IIC)]	0.6 (0 - 0.25)	0.1 (0 - 0)	NS
4 h después de la cesárea [NoRESC (IIC)]	0.7 (0 - 1)	0.5 (0 - 1)	NS
12 h después de la cesárea [NoRESC (IIC)]	1.3 (0 - 1.25)	0.5 (0 - 1)	NS
20 h después de la cesárea [NoRESC (IIC)]	0.7 (0 - 1)	0.6 (0 - 1)	NS
28 h después de la cesárea [NoRESC (IIC)]	0.3 (0 - 1.25)	0.2 (0 - 0)	NS
36 h después de la cesárea [NoRESC (IIC)]	0.7 (0 - 0)	0.3 (0 - 0)	NS

NoRESC = Número de rescates

§ IIC = Intervalo intercuartilar

* NS = no significativa

-BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Jackie Porter MB B.S FRSCA *Effect of epidural fentanyl on neonatal respiration*. *Anesthesiology* 1998; 89: 79-85
 - ² *Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia* *Anesthesiology* 2007; 106:843– 63
 - ³ Peters S. Hodgson, MD, Spencer S. Liu MD. *A Comparison of Ropivacaine with Fentanyl to Bupivacaine with Fentanyl for Postoperative Patient – Controlled Epidural Analgesia*. *Anesth Analg* 2001; 92:1024-8
 - ⁴ Medge D. Owen MD et al. *Ropivacaine 0.075% and Bupivacaine 0.075% with Fentanyl 2 mcg/mL are Equivalent for Labor Epidural Analgesia*. *Anesth Analg* 2002; 94:179-83
 - ⁵ John G.P. Cleland M.D. *Continuous Peridural and Caudal Block in Obstetrics and Surgery with Postoperative Analgesia*. *Current Research in Anesthesia and Analgesia* Volumen 31 número 5 Septiembre – Octubre 1952 p.p. 289 -300
 - ⁶ Jeffery A. Grass MD MMM *Patient-Controlled Analgesia*. *Anesth Analg* 2005; 101:544-561.
 - ⁷ David H.Chestnut M.D. *Efficacy and safety of epidural Opioids for Postoperative Analgesia*. *Anesthesiology* 2005; 102:221-3
-
- ⁸ De Pinto M. Et al. *Tratamiento del dolor, Clínicas anestesiológicas de Norteamérica*. 2006. Vol. (24): Pág. 20 y 21
 - ⁹ *Anestésicos locales*. Caterral W. Mackie K. *Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman y Gilman*. España. McGraw-Hill Interamericana. 2001. Pág. 353-371
 - ¹⁰ *Core Curriculum for Professional Education in Pain*, edited by J. Edmond Charlton, IASP Press, Seattle, 2005. *International Association for The study of Pain* <http://www.iasp-pain.org>
 - ¹¹ Norris E. Lenahan MD *Anesthesia and Analgesia in Obstetrics (Review of the Literature Publish during the Past Tree Years)* *Anestesia y Analgesia*. July-august 1945 Volume 24 number 4 p.p. 113-145
 - ¹² Pascuzzo C. *Anestésicos locales*. Internet. Acceso comprobado el 13 de Octubre del 2011.
 - ¹³ *Representaciones e investigaciones medicas S.A de C.V. Naropín*. Internet. Acceso comprobado el 13 de Octubre del 2011

¹⁴ Barash Paul Et. Al. *Clinical Anesthesia*
Sixth edition 2009. Lippincott Williams and Wilkins.
Chapter 19, 21. P.p. 465- 497, 531-548

¹⁵ Marrón Peña 2008- Revista mexicana de anestesiología Vol 31 No 2. Abril-junio 2008)

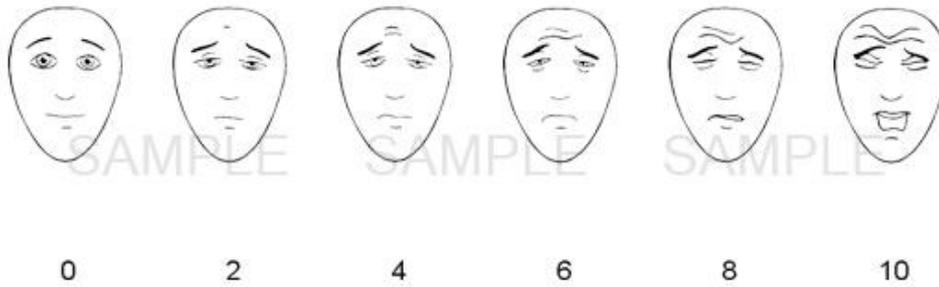
¹⁶ Aldrete, J. Antonio “*Texto de Anestesiología Teórico – Práctica*
2ª edición, 2004, Editorial El Manual Moderno SA de CV
Capítulo 15 Opioides p.p. 265-288
Capítulo 17 p.p. 311- 331
Capítulo 24 Analgesia postoperatoria p.p. 447-464

¹⁷ Stoelting, Robert “ Pharmacology and Physiology in anesthetic Practice”
Fourth Edition 2006, Lippincott Williams
Chapter 7 Local anesthetics 179 – 207
Chapter 3 Opioid agonist and antagonist 87- 126

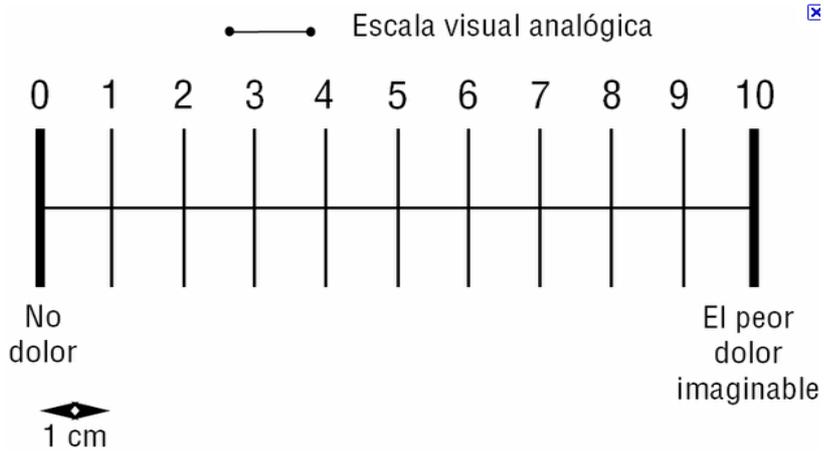
¹⁹ *Apéndice 1* Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos World Medical Association
www.wma.net

²⁰ *Apéndice 2* *Diario Oficial de la Federación. Ley General de Salud*
www.dof.gob.mx

ANEXO 1
ESCALA VISUAL ANÁLOGA.



ESCALA VISUAL ANALOGICA.



ANEXO 2

ESCALA DE BROMAGE

GRADO 0	Hay movimiento libre de la pierna y el pie
GRADO I	Los pacientes son capaces de flexionar la rodilla
GRADO II	Los pacientes no son capaces de flexionar las rodillas, pero presentan movimientos de los pies.
GRADO III	No es posible ningún movimiento.

APÉNDICE 1.

Declaración de Helsinki

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18^a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, y enmendada por la 29^a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35^a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41^a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48^a Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52^a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002

A. Introducción

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi

paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: “El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente”. La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada solamente por personas científicamente calificadas, bajo la supervisión de una persona médica con competencia clínica. La responsabilidad por el ser humano siempre debe recaer sobre una persona con calificaciones médicas, nunca sobre el individuo sujeto a investigación, aunque éste haya otorgado su consentimiento.

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el

consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. Principios básicos para toda investigación médica

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

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

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente de-

signado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos

sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz,

o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre

investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

A fin de aclarar más la posición de la AMM sobre el uso de ensayos controlados con placebo, la AMM publicó en octubre de 2001 una nota de clarificación del párrafo 29, que figura al final de esta página.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.

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

32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

Nota de clarificación del párrafo 29 de la Declaración de Helsinki

La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.

Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada

APÉNDICE 2

NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

**Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.-
Secretaría de Salud.**

GERMAN ENRIQUE FAJARDO DOLCI, Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4o. de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 3o. fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones III y XI, 41, 43, 47 fracciones III y IV de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2o. fracción VII, 3o. fracciones I, II y IX, 13 apartado A fracciones I, II y IX, 45, 48, 78, 79, 81, 96, 98, 99, 100, 101, 102 y 103 de la Ley General de Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 3o., 4o., 5o., 22, 62, 78, 108, 115, 116 y 119 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 2o. apartado A fracción I, 8o. fracción V y 9o. fracción IV Bis del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, me permito ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

CONSIDERANDO

Que con fecha 5 de noviembre de 2009, fue publicado en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de esta norma, en cumplimiento a la aprobación del mismo por parte del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud; de conformidad con lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, a efecto de que en los siguientes 60 días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud.

Que durante el periodo de Consulta Pública de 60 días, que concluyó el 5 de enero de 2010 fueron recibidos en la sede del mencionado Comité, comentarios respecto del Proyecto de Norma Oficial Mexicana, razón por la que con fecha previa fueron publicadas en el Diario Oficial de la Federación las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud, se expide la siguiente:

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-012-SSA3-2012, QUE ESTABLECE LOS CRITERIOS PARA LA EJECUCION DE PROYECTOS DE INVESTIGACION PARA LA SALUD EN SERES HUMANOS PREFACIO

En la elaboración de esta norma participaron:

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL

SECRETARIA DE SALUD

Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud

Dirección General de Calidad y Educación en Salud

Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Instituto Nacional de Pediatría

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Instituto Nacional de Rehabilitación
Instituto Nacional de Medicina Genómica
Instituto Nacional de Salud Pública
Hospital General de México
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Hospital Juárez de México
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Comisión Nacional de Arbitraje Médico
Consejo Nacional de Salud
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
Dirección Médica
SECRETARIA DE LA DEFENSA NACIONAL
Dirección General de Sanidad Militar
INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA, GEOGRAFIA E INFORMATICA
SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
Subsecretaría de Educación Superior
Dirección General de Educación Superior Universitaria
CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Facultad de Medicina
INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL
Escuela Superior de Medicina
Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía
UNIVERSIDAD ANAHUAC
Escuela de Medicina
UNIVERSIDAD LA SALLE
Facultad de Medicina
ASOCIACION NACIONAL DE HOSPITALES PRIVADOS, A.C.
CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA, A.C.
FUNDACION MEXICANA PARA LA SALUD, A.C.
HOSPITAL ANGELES DE LAS LOMAS, S.A. DE C.V.
HOSPITAL AMERICAN BRITISH COWDRAY, I.A.P.
HOSPITAL MEDICA SUR, S.A. DE C.V.

SOCIEDAD DE LA BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

INDICE

0. Introducción
1. Objetivo
2. Campo de aplicación
3. Referencias
4. Definiciones
5. Generalidades
6. De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación
7. Del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos
8. De las instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación
9. De la constitución, inscripción y funcionamiento de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad
10. Del Investigador principal
11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación
12. De la información implicada en investigaciones
13. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
14. Bibliografía
15. Vigilancia
16. Vigencia

0. Introducción

La investigación científica, clínica, biomédica, tecnológica y biopsicosocial en el ámbito de la salud, son factores determinantes para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general, por lo que resulta imprescindible orientar su desarrollo en materias específicas y regular su ejecución en los seres humanos, de tal manera que la garantía del cuidado de los aspectos éticos, del bienestar e integridad física de la persona que participa en un proyecto o protocolo de investigación y del respeto a su dignidad, se constituyan en la regla de conducta para todo investigador del área de la salud.

Esta norma, define los elementos mínimos que deben cumplir de manera obligatoria los investigadores que realizan esta actividad en seres humanos, de acuerdo con las disposiciones que en esta materia se establecen con carácter irrenunciable para la Secretaría de Salud como autoridad sanitaria, según lo establece la propia Ley General de Salud y su Reglamento en materia de investigación para la salud.

En este sentido, una vez que se ha cumplido con las disposiciones de carácter obligatorio que establece el marco jurídico-sanitario mexicano, quienes realizan investigación para la salud en seres humanos; deberán adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican a la investigación médica que se encuentra en los instrumentos internacionales universalmente aceptados y a los criterios que en la materia emita la Comisión Nacional de Bioética.

1. Objetivo

Esta norma establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud, son de observancia obligatoria para solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, así como para la ejecución y seguimiento de dichos proyectos.

2. Campo de aplicación

Esta norma es de observancia obligatoria, para todo profesional de la salud, institución o establecimiento para la atención médica de los sectores público, social y privado, que pretendan llevar a cabo o realicen actividades de investigación para la salud en seres humanos, con las características señaladas en el objetivo de la presente norma.

3. Referencias

Para la correcta interpretación y aplicación de esta norma, es necesario consultar las Normas Oficiales Mexicanas siguientes o las que las sustituyan:

3.1 Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

3.2 Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

4. Definiciones

Para los efectos de esta norma, se entenderá por:

4.1 Atención médica, al conjunto de servicios que se proporcionan al individuo con el fin de promover, proteger y restaurar su salud.

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

4.3 Carta de consentimiento informado en materia de investigación, al documento escrito, signado por el investigador principal, el paciente o su familiar, tutor o representante legal y dos testigos, mediante el cual el sujeto de investigación acepta participar voluntariamente en una investigación y que le sea aplicada una maniobra experimental, una vez que ha recibido la información suficiente, oportuna, clara y veraz sobre los riesgos y beneficios esperados.

Deberá indicarse los nombres de los testigos, dirección y la relación que tienen con el sujeto de investigación.

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

4.5 Efecto adverso, al conjunto de signos y síntomas no calculados e inesperados que se presentan en un sujeto de investigación, como consecuencia de la aplicación de maniobras experimentales previstas en un protocolo o proyecto de investigación para la salud en seres humanos y que potencialmente representen un riesgo para su salud.

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

4.7 Evidencia científica suficiente, conocimiento del que se puede afirmar la validez de su contenido como verdadero, con certeza y sin duda.

4.8 Informe anual, al documento que deben presentar los Comités de Investigación, de Ética en la Investigación y de Bioseguridad a la Secretaría de Salud durante los primeros 10 días hábiles del mes de junio de cada año, sobre la integración y actividades de dichos Comités.

4.9 Informe técnico final, al documento que presenta el investigador principal a la Secretaría de Salud, para comunicar los resultados finales de un protocolo o proyecto de investigación conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, así como, los principales hallazgos obtenidos al inicio, durante y al final de la ejecución.

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

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

4.12 Investigación para la salud en seres humanos, en la que el ser humano es el sujeto de investigación y que se desarrolla con el único propósito de realizar aportaciones científicas y tecnológicas, para obtener nuevos conocimientos en materia de salud.

4.13 Investigador principal, al profesional de la salud, a quien la Secretaría de Salud autoriza un proyecto o protocolo para la ejecución de una investigación para la salud en seres humanos, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma y es responsable de conducir, coordinar y vigilar el desarrollo de dicha investigación.

4.14 Lex artis médica, conjunto de reglas y conocimientos generados para el ejercicio de la medicina, contenidos en distintos medios de almacenamiento, conservación y consulta, acerca de técnicas y procedimientos que han sido universalmente aceptados, que se basan en los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

4.15 Maniobra experimental, al empleo de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficiencia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, en un sujeto de investigación, con la finalidad de obtener información científica respecto de la eficacia de su uso con fines preventivos, diagnósticos, terapéuticos o rehabilitatorios.

4.16 Medicamentos o materiales, a los principios farmacológicos, químicos, biológicos, materiales y dispositivos médicos, utilizados o aplicados 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.

4.17 Modificación, cualquier cambio de tipo administrativo que no altere el proyecto o protocolo de investigación, como son: cambio de domicilio, razón social, cambio en la integración del equipo o grupo de trabajo del investigador, entre otros.

4.18 Patrocinador, 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.

4.19 Procedimiento invasivo, es aquel que se vale de una o varias técnicas médicas que invaden el cuerpo, con un fin diagnóstico o terapéutico.

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

4.21 Sujeto de investigación, al individuo que otorga su consentimiento informado, por sí mismo o por conducto de su representante legal, para que en su persona sean practicados determinados procedimientos con fines de investigación para la salud en seres humanos.

5. Generalidades

5.1 Para los efectos de esta norma, cuando se haga mención a "Reglamento", "Secretaría", "investigación" e "institución", se entenderá que se trata del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la Secretaría de Salud, investigación para la salud en seres humanos y la institución o establecimiento donde se realice investigación para la salud, respectivamente.

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

5.3 La Secretaría, para el otorgamiento de la autorización de una investigación para la salud en seres humanos conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, deberá corroborar que en el proyecto o protocolo de investigación, prevalezcan los criterios de respeto a la dignidad del sujeto de investigación, la protección de sus derechos, principalmente el de la protección de la salud, así como el bienestar y la conservación de su integridad física.

5.4 Es facultad de la Secretaría, en el ámbito de su competencia, y de conformidad con las disposiciones jurídicas aplicables, el seguimiento y control de los proyectos o protocolos de investigación autorizados conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, los cuales deberán ajustarse a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

5.5 Toda investigación debe garantizar que no expone al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles, inherentes a la maniobra experimental.

En el caso de investigaciones en menores de edad o incapaces, se deberá considerar lo señalado en los artículos 38 y 39 del Reglamento. En mujeres embarazadas, se deberá tomar en cuenta lo especificado en el artículo 44 del mismo ordenamiento.

5.6 Para la autorización de una investigación, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, el proyecto o protocolo de investigación debe describir con amplitud los elementos y condiciones que permitan a la Secretaría, evaluar la garantía de seguridad de los sujetos de investigación, en su caso, podrá observar las Buenas Prácticas de investigación clínica.

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

5.8 En todo proyecto o protocolo de investigación, se deberá estimar su duración, por lo que es necesario que se anoten las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado para su desarrollo.

5.9 Las condiciones descritas en el proyecto o protocolo de investigación, incluyendo las fechas estimadas de inicio y término, así como el número necesario de sujetos de investigación, serán considerados requisitos indispensables para la autorización de una investigación para la salud en seres humanos.

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

5.11 El investigador principal, así como los demás profesionales y técnicos de la salud que

intervengan en una investigación, deberán cumplir en forma ética y profesional las obligaciones que les impongan la Ley General de Salud y el Reglamento, así como esta norma.

5.12 En toda investigación, los expedientes de los sujetos de investigación serán considerados expedientes clínicos, por lo que se deberá cumplir con lo señalado en la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.1 de esta norma.

5.13 Quien realice una investigación sin ajustarse a las disposiciones de esta norma, se hará acreedor a las sanciones que establece la Ley General de Salud y su Reglamento.

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

5.15 En los establecimientos de los sectores público, social y privado, en los que se desarrollen proyectos o protocolos de investigación para la salud en seres humanos, el responsable sanitario, representante legal o persona facultada para tal efecto, podrán solicitar la evaluación de la conformidad respecto de esta norma, ante los organismos acreditados y aprobados para dicho propósito.

6. De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación

6.1 A efecto de solicitar la autorización de una investigación para la salud en seres humanos, de conformidad con el objetivo y campo de aplicación de esta norma, los interesados deberán realizar el trámite ante la Secretaría, utilizando el formato correspondiente.

6.2 Anexo al formato de solicitud de autorización, el proyecto o protocolo de investigación deberá contener como mínimo los siguientes elementos:

6.2.1 Título del proyecto o protocolo de investigación;

6.2.2 Marco teórico;

6.2.3 Definición del problema;

6.2.4 Antecedentes;

6.2.5 Justificación;

6.2.6 Hipótesis (en su caso);

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

6.2.8 Material y métodos;

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

6.2.10 Referencias bibliográficas;

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

6.2.12 Otros documentos relacionados con el proyecto o protocolo de investigación.

6.3 Al formato de solicitud para la autorización de un proyecto o protocolo de investigación, se deberá anexar un escrito libre, que contenga la siguiente información:

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

6.3.2 Listado de documentos, entre los que se entregarán como mínimo los siguientes:

6.3.2.1 Descripción del nivel de riesgo del estudio, de conformidad con el artículo 17 del Reglamento.

6.3.2.2 Duración prevista: señalando mes y año, de las fechas estimadas de inicio y término, así como el periodo calculado para el desarrollo de la investigación.

6.3.2.3 Tipo de investigación de que se trate;

6.3.2.4 Apoyo externo: nombre de la institución o establecimiento y tipo de apoyo (recursos humanos, materiales, financieros, asesoría, información y otros);

6.3.2.5 Copia simple del formato de inscripción de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y en su caso, de Bioseguridad, con acuse de recibo de la Secretaría.

6.3.2.6 Carta de autorización del titular de la institución o establecimiento para que se lleve a cabo la investigación o parte de ella en sus instalaciones;

6.3.2.7 En su caso, carta de aceptación expresa del cargo del patrocinador de la investigación, en la que se requiere estén señaladas y aceptadas las obligaciones y derechos que el proyecto o protocolo de investigación impone al patrocinador. En el caso de personas morales, el cargo deberá ser aceptado por la persona facultada para ello o por su representante legal, de

acuerdo con su estructura orgánica o régimen constitutivo;

6.3.2.8 Dictamen favorable de los Comités de Investigación y Ética en la Investigación de la institución o establecimiento en que se llevará a cabo la investigación. En caso de que se incluya el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, será necesario además, el dictamen favorable del Comité de Bioseguridad;

6.3.2.9 Descripción genérica de los recursos con que se cuenta para el manejo de urgencias médicas, de acuerdo con el tipo de estudio de investigación que se desarrolle. La atención médica deberá brindarse con recursos propios o a través de terceros, este hecho se deberá consignar en el contenido de la descripción genérica a que se refiere el presente numeral; y

6.3.2.10 Modelo de carta de consentimiento informado en materia de investigación.

6.3.2.11 En su caso, los interesados podrán presentar con su solicitud de autorización del proyecto o protocolo de investigación, dictamen emitido por tercero autorizado para tal efecto por la Secretaría de Salud, en los términos del artículo 102 de la Ley General de Salud.

6.4 La autorización de una investigación para la salud en seres humanos, no autoriza por sí misma la comercialización de los medicamentos, procedimientos o aparatos resultantes, aun cuando se haya oficializado la conclusión de la investigación, mediante la entrega y acuse de recibo del informe final.

7. Del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos

7.1 Se consideran labores de seguimiento: la elaboración y entrega a la Secretaría de un informe técnico-descriptivo de carácter parcial, respecto del avance de la investigación de que se trate y al término de ésta, uno de carácter final, que describa los resultados obtenidos.

7.1.1 Cuando se obtengan resultados con aplicaciones tecnológicas, deberá señalarse el área en la que se aportarán los conocimientos obtenidos, entre las que pueden destacar: el área metodológica, técnica, de procedimientos clínicos, epidemiológica, nuevos medicamentos o mejora de los existentes, productos biológicos para uso en humanos, equipo médico, prótesis, órtesis y ayudas funcionales, material de curación, quirúrgico y productos higiénicos, agentes de diagnóstico u otros.

7.2 El titular de la institución o establecimiento, los Comités de Investigación, Ética en la Investigación o Bioseguridad, el investigador principal y en su caso el patrocinador, serán responsables de acuerdo con su ámbito de competencia en materia de:

a) Seguimiento de la investigación;

b) Daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles al sujeto de investigación;

c) Cumplimiento puntual de los términos en los que la autorización de una investigación para la salud en seres humanos haya sido emitida;

d) Oportunidad de la información que debe ser presentada a la Secretaría.

7.3 La Secretaría realizará el seguimiento de las investigaciones para la salud en seres humanos, mediante el ejercicio de sus facultades administrativas y jurídico-sanitarias, entre las que se encuentra la vigilancia sanitaria.

7.4 De los informes técnico-descriptivos

7.4.1 Los informes técnico-descriptivos parciales o finales, deberán contener como mínimo los elementos siguientes:

7.4.1.1 Datos de identificación, entre los que se incluirá el carácter parcial o final del informe, la fecha de inicio del estudio y la fase, periodo o etapa del estudio en relación con los resultados o avances reportados de que se trate;

7.4.1.2 Material y métodos, mencionando los aparatos e instrumentos y haciendo referencia a los mecanismos de control de calidad y seguridad con que fueron utilizados;

7.4.1.3 Resultados, mismos que deberán presentarse en forma descriptiva, apoyados con cuadros, gráficas, dibujos o fotografías, según sea el caso, a los que deberá anexarse el análisis e interpretación correspondientes;

7.4.1.4 Conclusiones, las cuales deberán describir si tuvieron o no relación con la o las hipótesis, así como con los objetivos planteados en el proyecto o protocolo de investigación;

7.4.1.5 Referencias bibliográficas, se deben incluir sólo aquellas que sirvieron de base para la planeación y ejecución de la investigación, así como para el análisis de los resultados; y

7.4.1.6 Los anexos que el investigador considere necesarios para el sustento del informe técnico-descriptivo o los que requiera la institución o establecimiento en donde se lleve a cabo la investigación.

7.4.2 El investigador principal deberá entregar a la Secretaría un informe técnico-descriptivo parcial o final según corresponda, de los avances de la investigación y tendrá la responsabilidad de entregar una copia de cada informe a los titulares de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y en su caso de Bioseguridad, de la institución o establecimiento donde se realiza la investigación.

7.4.3 La Secretaría tiene la facultad de solicitar información adicional o el replanteamiento de la investigación, cuando considere que la información proporcionada es insuficiente, no es clara o no cumple con los requisitos que establece la Ley General de Salud, el Reglamento, ésta y otras Normas Oficiales Mexicanas, así como los demás ordenamientos jurídicos aplicables.

7.4.4 Cuando de la información contenida en los reportes técnico-descriptivos o de la confirmación de algún hecho, se pueda comprobar que la investigación no se ha realizado con apego al proyecto o protocolo de investigación inicial, que sirvió de base para la emisión de la autorización original, la autoridad sanitaria deberá instaurar un procedimiento administrativo en contra del investigador principal y, en su caso, podrá revocar dicha autorización y suspender la investigación, sin perjuicio de las sanciones que correspondan por los hechos posiblemente constitutivos de delito.

7.4.5 En caso de que la investigación sea patrocinada por algún organismo público o privado, deberá garantizarse que ello no generará conflictos de intereses que puedan provocar la interrupción del tratamiento para el sujeto de investigación, para lo cual deberá anexarse al proyecto o protocolo de investigación una explicación detallada de los recursos con que se cuenta y la forma en que serán proporcionados y distribuidos.

8. De las instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación

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

8.2 El titular de la institución o establecimiento y los Comités en materia de investigación para la salud correspondientes, deben actuar de manera imparcial y objetiva, con apego estricto a los principios éticos y científicos, en todos los asuntos que se desprendan de la investigación que se esté llevando a cabo en sus instalaciones, especialmente cuando se trate de atender las quejas que formulen los sujetos de investigación, por sí o a través de sus representantes legales.

8.3 Las autorizaciones o consentimiento referente a los proyectos o protocolos de investigación que emita el titular de la institución o establecimiento o sus respectivos Comités, deberán elaborarse y firmarse por separado.

8.4 Toda institución o establecimiento en cuyas instalaciones se realice una investigación, deberá supervisar y garantizar que su desarrollo esté a cargo de profesionales de la salud, con apego a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica y que los sujetos de investigación no sean expuestos a daños ni a riesgos innecesarios o mayores que los beneficios esperados.

8.5 No podrá ser condicionada la atención médica a una persona a cambio de otorgar su consentimiento para participar o continuar participando en una investigación.

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

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

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

autorización.

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

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

9. De la constitución, inscripción y funcionamiento de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad.

9.1 De la constitución e inscripción de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad.

9.1.1 La constitución de los Comités de Investigación y Bioseguridad, que se requieran en la institución o establecimiento, deberá ser multidisciplinaria, con profesionales de la salud de distintas especialidades relevantes para los temas sobre los que se investiga en la institución, pudiendo o no tener experiencia en metodología científica aplicada a la investigación. Deberán incluir profesionales de otras disciplinas, usuarios y personas de la sociedad civil, que representen los valores morales, culturales y sociales de los sujetos de investigación, pueden provenir de la propia institución o de otras instituciones médicas.

En el caso de los Comités de Ética en la Investigación, se deberá observar lo dispuesto en la legislación vigente y en los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

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

9.1.3 Cuando no sea posible constituir un Comité de Investigación o de Bioseguridad, con personal propio el titular podrá solicitar el apoyo de otros Comités constituidos en el nivel inmediato superior de su propia institución o en instituciones o establecimientos de salud externos.

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

9.2 Del funcionamiento de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad

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

9.2.2 Los miembros de los Comités permanecerán en funciones el tiempo que se establezca en el acta de instalación, pudiendo ser ratificados al final de cada periodo, en su caso sustituidos de manera escalonada, de lo cual deberá quedar constancia documental. La operación y las actividades de los Comités, deberán ser descritas en las Reglas de Funcionamiento del Comité, que se emitan de conformidad con lo dispuesto en la legislación vigente y, en su caso, de conformidad con los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

9.2.3 Los miembros de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad deberán abstenerse de participar en la evaluación y dictamen de sus propias investigaciones.

9.2.4 Cada Comité designará a la persona que ocupará el puesto de presidente, mismo que será responsable ante el titular de la institución o establecimiento, de las actividades que desarrolle dicho Comité.

9.2.5 El secretario de cada Comité deberá realizar las gestiones necesarias para el desarrollo de las actividades del Comité de que se trate, por lo que se le deberá dotar de las facultades de gestión administrativa para el ejercicio de sus funciones.

9.2.6 Los Comités de Investigación y Bioseguridad contarán, por lo menos, con cuatro vocales que representen a cada una de las áreas afines a la materia del proyecto o protocolo de investigación en fase de dictamen, puede incluir personal médico, de enfermería, administrativo

de la propia institución o establecimiento, así como de otros sectores que integren dicho Comité.

9.2.7 En las sesiones de cada Comité, podrán participar integrantes de Comités externos o contar con el apoyo de asesores externos, los cuales tendrán voz pero no voto. En estos casos, podrán participar además, los investigadores de la propia institución o establecimiento, siempre y cuando trabajen en áreas afines a la materia del proyecto o protocolo de investigación en fase de dictamen.

9.2.8 El Comité de Ética en la Investigación debe evaluar al inicio y periódicamente, que los proyectos o protocolos de investigación, se apegan a los principios éticos y a la normatividad vigente aplicable, de conformidad con el reglamento interno que cada Comité haya elaborado. Asimismo, dentro de su ámbito de responsabilidad, tendrá la facultad de aprobar o no, dichos proyectos o protocolos de investigación, que serán sometidos para autorización de la Secretaría.

9.2.9 El Comité de Ética en la Investigación será el encargado de revisar y en su caso, aprobar la carta de consentimiento informado en materia de investigación, formulada por el investigador principal.

9.2.10 El Comité de Ética en la Investigación deberá proponer al titular de la institución o establecimiento donde se realice investigación para la salud, que se suspenda o cancele la investigación ante la presencia de cualquier efecto adverso que sea impedimento desde el punto de vista ético o técnico, para continuar con el estudio.

9.2.11 El Comité de Bioseguridad vigilará que para cada estudio, según sea el caso, con riesgos tóxico, infectocontagiosos o radiológicos deberá cumplir con los requerimientos para su realización, incluyendo que exista una persona encargada de la seguridad radiológica, la cual deberá estar registrada ante la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias.

9.2.12 Es atribución de los Comités, emitir la opinión técnica en materia de investigación, ética y bioseguridad en su ámbito de competencia, de acuerdo con la naturaleza de las investigaciones propuestas.

10. Del Investigador principal

10.1 La conducción de toda investigación de conformidad con esta norma, estará a cargo del investigador principal, el cual deberá ser un profesional de la salud con la formación académica y experiencia probada en la materia, que le permitan dirigir la investigación que pretenda realizar.

10.2 El investigador principal podrá planear y elaborar el proyecto o protocolo de investigación y debe dirigir el mismo en apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad del sujeto de investigación.

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

10.4 Es atribución del investigador principal, seleccionar y especificar el número de participantes: personal de apoyo técnico y administrativo que participará en la investigación, por lo que será responsable solidario del proceder y pericia de éstos en relación con la investigación, por lo cual deberá tener facultades amplias para, en su caso, solicitar al titular de la institución o establecimiento, que suspenda la participación de cualquiera de ellos.

10.4.1 Para cada investigador principal o asociado, especificar si está adscrito a la institución o establecimiento, cargo o función, horas/semana que dedicará al proyecto o protocolo de investigación, máximo grado académico, el lugar e institución en que se obtuvo (nacional o extranjera) así como la disciplina; si es el caso, categoría en el Sistema Nacional de Investigadores (investigador nacional o candidato).

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

10.6 Al formular la carta de consentimiento informado en materia de investigación, el investigador debe cerciorarse de que ésta cumpla con los requisitos y supuestos que se indican

en el Reglamento, cuidando que se hagan explícitas la gratuidad para el sujeto de investigación, la indemnización a que tendrá derecho en caso de sufrir daños a su salud directamente atribuibles a la investigación y la disponibilidad del tratamiento médico gratuito para éste, aun en el caso de que decida retirarse de dicha investigación, antes de que concluya.

10.7 El investigador deberá abstenerse de obtener personalmente el consentimiento informado, de aquellos sujetos de investigación que se encuentren ligados a él por algún tipo de dependencia, ascendencia o subordinación.

10.8 Es responsabilidad del investigador principal informar al sujeto de investigación, al familiar, tutor o representante legal, durante el desarrollo de la investigación, acerca de las implicaciones de cada maniobra experimental y de las características de su padecimiento. Asimismo, deberá informar en su caso, acerca de la conveniencia de tomar una opción terapéutica adecuada a sus características particulares.

10.9 El investigador debe informar al Comité de Ética en la Investigación de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación.

10.10 El investigador principal debe elaborar y entregar a la Secretaría los informes técnico-descriptivos, parciales o finales correspondientes, a que se refiere el numeral 7.4.1, de esta norma.

11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación

11.1 La seguridad del sujeto de investigación respecto del desarrollo de la maniobra experimental, es responsabilidad de la institución o establecimiento, del investigador principal y del patrocinador, en los términos del numeral 7.2, de esta norma.

11.2 El sujeto de investigación, sus familiares, tutor o representante legal, tienen el derecho de retirar en cualquier tiempo, su consentimiento para dejar de participar en la investigación de que se trate, en el momento que así se solicite. Cuando esto suceda, el investigador principal debe asegurar que el sujeto de investigación continúe recibiendo el cuidado y tratamiento sin costo alguno, hasta que se tenga la certeza de que no hubo daños directamente relacionados con la investigación.

11.2.1 En su caso, el investigador principal también podrá retirar al sujeto de investigación para que deje de participar en ella, si considera que durante el desarrollo de dicha investigación, el riesgo es mayor que el beneficio y que por tal motivo obligue a su retiro.

11.2.2 Para garantizar la seguridad del sujeto de investigación, al término de ésta, el investigador principal deberá proveer lo necesario para que se continúe con el tratamiento y cuidados, a fin de evitar que se presenten efectos secundarios derivados de la suspensión de la maniobra experimental que le haya sido practicada.

11.3 La carta de consentimiento informado es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto o protocolo de investigación, por lo que deberá cumplir con las especificaciones que se establecen en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento.

En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.

11.4 Cuando la investigación implique la aplicación combinada de un procedimiento en fase experimental con otro método ya probado, la responsabilidad de la seguridad del individuo, a causa de su carácter de paciente-sujeto de investigación, será mancomunada entre el investigador y el médico responsable del método probado.

11.5 En la investigación, queda prohibido cobrar cuotas de recuperación a los sujetos de investigación, sus familiares o representante legal, por participar en ella.

11.6 Si durante el desarrollo de un proyecto o protocolo de investigación, el sujeto que participe en ella, presenta signos y síntomas de una patología no contemplada (comorbilidad), que no sea consecuencia de la maniobra experimental y que pudiera llegar a generar daños a su salud o complicarse como resultado de dicha maniobra experimental, el investigador principal deberá evaluar la conveniencia de que el sujeto continúe o sea excluido de la investigación, en concordancia con el numeral 11.2.1, de esta norma. La decisión y su justificación deberán quedar registradas en el expediente clínico del sujeto de investigación.

11.7 Todo sujeto de investigación tiene derecho a la protección de sus datos personales al acceso, rectificación y cancelación de los mismos, así como a manifestar su oposición, en los términos que fijen la ley, la cual establecerá los supuestos de excepción a los principios que fijen el tratamiento de datos, por razones de seguridad nacional, disposiciones de orden

público, seguridad y salud pública para proteger los derechos de terceros.

12. De la información implicada en investigaciones

12.1 La información relacionada con cualquier investigación que el investigador principal entregue a la Secretaría, será clasificada como confidencial. Los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal, en particular, cuando se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

12.2 Los integrantes de los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal, especialmente cuando se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

12.3 El investigador principal y los Comités en materia de investigación para la salud de la institución o establecimiento, deben proteger la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de la misma, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia.

13. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta norma concuerda parcialmente con las siguientes normas internacionales:

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y

Protocolo de Estambul: Manual para la investigación y documentación eficaces de la tortura y otros tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes.

No concuerda con ninguna norma mexicana.

14. Bibliografía

14.1 Decreto por el que se crea el órgano desconcentrado denominado Comisión Nacional de Bioética.

14.2 Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. Disponible en: Centro de Documentación de Bioética.

14.3 Guías de Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y de Comités Hospitalarios de Bioética de la Comisión Nacional de Bioética.

14.5 Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental.

14.6 Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

14.7 Ley de la Propiedad Industrial.

14.8 Méndez Ramírez: "El Protocolo de investigación" Ed. Trillas, México 1990. Cap. I, Pág. 11-27.

14.9 Oficina del Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos. Protocolo de Estambul: Manual para la investigación y documentación eficaces de la tortura y otros tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes. Naciones Unidas, Nueva York y Ginebra, 2001.

14.10 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

14.11 Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud.

15. Vigilancia

La vigilancia de la aplicación de esta norma, corresponde a la Secretaría de Salud y a los gobiernos de las entidades federativas en el ámbito de sus respectivas competencias.

16. Vigencia

Esta norma, entrará en vigor a los 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 26 de noviembre de 2012.- El Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud, **Germán Enrique Fajardo Dolci**.- Rúbrica.