



## Universidad Nacional Autónoma de México

Programa de Maestría en Ciencias Médicas Odontológicas y de la  
Salud

*Análisis bioético de la investigación clínica que desarrolla la  
industria farmacéutica en México. Perspectiva del monitor  
clínico.*

Tesis

Que para optar por el grado de

**Maestro en Ciencias**

Presenta:

*QFB. Gabriel Martínez Rodríguez*

*Tutora:*

*Dra. María Asunción Álvarez del Río*

Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina

CD. Universitaria, México, D.F. Junio 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

ANÁLISIS BIOÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE  
DESARROLLA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN  
MÉXICO

*Perspectiva del Monitor Clínico*

## CONTENIDO:

<b>1. Título.....</b>	<b>03</b>
<b>2. Resumen.....</b>	<b>04</b>
<b>3. Introducción.....</b>	<b>05</b>
<b>4. Justificación.....</b>	<b>06</b>
<b>5. Problema.....</b>	<b>07</b>
<b>6. Objetivos.....</b>	<b>08</b>
<b>7. Glosario.....</b>	<b>09</b>
<b>8. Capítulo I. INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....</b>	<b>11</b>
I a. DEFINICIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	11
I b. AGENTES QUE PARTICIPAN EN EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	14
I c. HISTORIA RECIENTE DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	21
I d. BREVE RESEÑA DE LA SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MÉXICO.....	27
I e. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN MÉXICO.....	31
<b>9. Capítulo II, MONITOREO CLÍNICO.....</b>	<b>33</b>
II a. BREVE RESEÑA HISTÓRICA DEL MONITOREO CLÍNICO .....	33
II b. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL MONITOREO CLÍNICO.....	36
II c. CONFLICTO DE INTERÉS EN LA LABOR DEL MONITOR CLÍNICO.....	41
II d. AUDITORIAS E INSPECCIONES.....	43

<b>10. Capitulo III. CUESTIONARIO PARA EXPLORAR LA PERSPECTIVA DEL MONITOR CLÍNICO ACERCA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE DESARROLLA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO.....</b>	<b>44</b>
III a. METODOLOGÍA.....	44
III b. RESULTADOS.....	55
III c. DISCUSIÓN.....	91
<b>11. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>111</b>
<b>12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>112</b>
<b>13. ANEXOS .....</b>	<b>121</b>
Anexo I. <b>Instrumento. Versión impresa para su aplicación.....</b>	<b>122</b>
Anexo II. <b>Instrumento Versión final para su análisis.....</b>	<b>132</b>
Anexo III. <b>Esquemas.....</b>	<b>137</b>
Anexo IV. <b>Sección 5.18 de las Buenas Prácticas Clínicas: Monitoreo</b>	
<b>Clínico.....</b>	<b>144</b>

## **1. Título**

Análisis bioético de la investigación clínica que desarrolla la industria farmacéutica en México. Perspectiva del Monitor Clínico

## **2. Resumen**

La investigación clínica es un proceso indispensable para aportar nuevos tratamientos o fármacos, seguros y eficaces. Sin embargo al desarrollarse en seres humanos debe sujetarse a un riguroso e ineludible seguimiento de los lineamientos éticos que salvaguardan la integridad de los participantes.

Los Monitores clínicos como expertos en investigación clínica son los profesionales designados por los patrocinadores para vigilar que se respeten los derechos de los participantes y la validez de los datos.

El presente trabajo pretende destacar los aspectos éticos y bioéticos más importantes de la investigación clínica y el monitoreo además de acercar ambos conceptos a quienes no son expertos.

Por otra parte se plantea analizar las posibles deficiencias éticas presentes en la investigación clínica que desarrolla la industria farmacéutica en México, desde el punto de vista de los monitores clínicos a través de la aplicación de un cuestionario; para reflexionar acerca de su origen, relevancia y posible solución.

### 3. Introducción

La investigación clínica es un proceso de gran relevancia para la obtención de bienes para la salud, ya que es un sistema ético y científico mediante el cual se comprueba la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos. Es la última etapa del largo camino que da inicio en el laboratorio con el diseño de una molécula. Es la pieza final que permite tener la imagen completa de un medicamento útil para el ser humano.

El análisis de su desarrollo es interesante no solo por la convergencia de distintas disciplinas científicas como la bioquímica, farmacología, fisiología y/o estadística por mencionar algunas; sino también y principalmente, porque sus sujetos de estudio son seres humanos. Lo que la obliga a que su conducción sea acotada por altos estándares éticos.

Uno de los agentes inmersos en el desarrollo de la investigación clínica y tema central del presente trabajo es el monitor clínico. Este es un experto en el área que existe debido a la preocupación de los patrocinadores por cumplir con las regulaciones y los lineamientos éticos.

A pesar de que el monitor clínico toma decisiones éticas y científicas importantes durante el desarrollo de los protocolos de investigación generalmente su punto de vista no suele ser parte de las disertaciones; quizá porque para quienes patrocinan la investigación es un hecho que es una figura importante en el aseguramiento del proceso y porque para la academia es un agente poco conocido.

La presente investigación está dividida en tres capítulos, los dos primeros aportan información teórica a cerca de la investigación clínica y el monitoreo y el tercero analiza la visión de los monitores clínicos a cerca de la investigación clínica que se hace en nuestro país.

Los primeros dos capítulos que conforman este documento son más que un simple marco teórico en el que se enumeran sucesos, ya que a lo largo de cada uno se incorporan explicaciones y reflexiones éticas basadas en una amplia revisión bibliográfica. Particularmente en el primer apartado se hace una revisión de la historia de la investigación clínica en el mundo y en nuestro país; mientras que en el segundo se describe el surgimiento, la importancia y la labor del monitor clínico.

El Capítulo III aporta la exploración y análisis de la visión de una muestra muy representativa de monitores clínicos a través de un cuestionario diseñado exprofeso para este trabajo de investigación.

La presente investigación es un novedoso trabajo descriptivo que se enfoca en la labor de un agente importante en el desarrollo de la investigación clínica, al que no se había escuchado previamente; en la que además se aportan datos y reflexiones actuales que sin lugar a duda ayudaran al lector a comprender mejor el tema.

Es valioso comentar que si bien en este trabajo de investigación se mencionan y desarrollan diferentes conceptos en un marco ético y bioético su objetivo no es profundizar en cada teoría sino el plantear la situación actual de la investigación en México.



#### **4 Justificación**

Si bien cada agente u organismo que participa en la investigación clínica mantiene una visión parcial del proceso, el punto de vista de los monitores clínicos resulta de interés al tratarse de un profesional que vive la investigación de cerca pero en una posición distinta a la del investigador y del participante. Además a pesar de que no siempre estén conscientes de ello, las decisiones que los monitores toman todos los días tienen un fuerte carácter ético. Se trata de un grupo de profesionales calificados, por lo que el análisis de su punto de vista aportará un buen reflejo de cuál es el estado de la investigación en nuestro país.

## **5. Problema**

Ante el contexto que enmarca a la investigación clínica que desarrolla la industria farmacéutica en nuestro país (rasgos culturales, legislaciones deficientes y a un enfoque puramente financiero) es probable que existan deficiencias éticas que pongan en riesgo a los participantes y a la propia investigación.

## **6. Objetivo**

Analizar los problemas y deficiencias éticas más comunes que pudieran estar presentes en la investigación clínica que desarrolla la industria farmacéutica en nuestro país, a través de la visión del monitor clínico reconociéndolo como un agente involucrado en la toma de dediciones éticas.

## **7. Glosario**

AE: Adverse Event con equivalencia en español: Evento Adverso; se refiere a cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal.

CONBIOETICA: Comisión Nacional de Bioética.

Conflicto de interés: La situación originada cuando una persona es influida en su juicio por una intención o un fin diferente al que está obligado de acuerdo a la responsabilidad que desempeña, sea este conflicto real (probado), aparente (supuesto) o potencial (riesgo eventual o posible a futuro).

CRA: Clinical Research Associate, con equivalencia en español: Monitor Clínico Asociado.

CRO: Contract Research Organization con equivalencia en español: Empresa u Organización de Investigación por Contrato.

EMA: European Medicines Agency con equivalencia en español: Agencia Europea de Medicamentos.

Ensayo o Ensayo Clínico: se refiere al estudio clínico llevado a cabo por un investigador principal siguiendo un protocolo escrito debidamente aprobado. Es común usar como equivalencia protocolo de investigación, proyecto de investigación o bien estudio de investigación.

GCP: Good Clinical Practices con equivalencia en español: Buenas Prácticas Clínicas.

ICH: International Conference on Harmonisation con equivalencia en español Conferencia Internacional de Armonización.

Malas Prácticas: Todas las actividades alejadas de los lineamientos locales o internacionales, del protocolo o bien actividades que de alguna forma afectan la integridad del participante o a la validez de los datos. Para los efectos de la presente investigación se usara como equivalencia “Deficiencias éticas”

Query: con equivalencia en español: Clarificación. Se refiere a una nota generada por el departamento de control de datos en la que se señala alguna incongruencia, omisión o error, para que sea corregido.

SAE: Serious Adverse Event con equivalencia en español: Evento Adverso Serio (EAS); se refiere a cualquier reacción desfavorable que a cualquier dosis resulte en fallecimiento, amenace la vida, requiera de hospitalización o la prolongue, que resulte en incapacidad o anomalía congénita.

SOP: Standard Operating Procedure con equivalencia en español: Procedimientos Estándar de Operación; se refieren a los lineamientos internos de las empresas, que deben estar en concordancia con los lineamientos nacionales e internacionales.

*Nota: Resulta importante comentar que en el ámbito del Monitoreo Clínico es más común emplear los términos en inglés.*

## **8. Capítulo I. INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

### **I. a. DEFINICIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Antes del análisis de la situación actual de la investigación clínica en nuestro país, es necesario empezar por definir algunos términos. En principio habrá que mencionar el concepto “desarrollo” que se refiere al proceso de perfeccionamiento o mejora de una aplicación establecida previamente. Por “práctica” (práctica médica asistencial) podemos entender aquellas intervenciones aplicadas tan solo a aumentar el bienestar de un paciente individual y en las cuales hay una razonable expectativa de éxito.<sup>1</sup> Finalmente el concepto “investigación” designa la actividad inscrita en un protocolo formal con etapas bien definidas, con hipótesis por comprobar y conclusiones por definir (sin éxito garantizado), es decir se trata de un mecanismo a través del cual es posible obtener conocimiento novedoso y que puede ser generalizable, beneficiando así a la sociedad en conjunto.

La evidencia científica producto de esta investigación es evaluada según el diseño y la fortaleza del conocimiento, de tal forma que en el nivel más alto se sitúan los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (en los que se suscriben la mayoría de los estudio de investigación clínica); los estudios prospectivos como los de corte, ocupan un segundo lugar, seguidos por los estudios retrospectivos, las series clínicas, los casos aislados o la opinión de expertos ocupan el nivel más bajo de evidencia científica. Cada uno de estos diseños de estudio tiene importantes implicaciones éticas y científicas.

En términos generales la investigación que da como resultado un nuevo fármaco para uso humano está dividida en tres grandes campos: La investigación básica, la investigación pre-clínica y la investigación clínica.

La investigación básica es aquella que se desarrolla en los laboratorios en donde se diseñan nuevas moléculas; ya sea compuesto totalmente innovadores o diseñados a partir de los ya existentes y de los que se conocen sus características. Los productos que se cree que poseen alguna acción terapéutica, son probados a través de sistemas computacionales, células, cultivos celulares o bien tejidos animales.

La investigación pre-clínica se refiere a aquellas pruebas que se llevan a cabo en animales y que están encaminadas primero a determinar o comprobar el efecto biológico y después la toxicidad, efectividad, seguridad, mejor vehículo y las posibles dosis del nuevo compuesto. En ocasiones se sigue un sistema en el que los animales usados son cada vez de mayor tamaño, es decir, en un principio se pueden emplear insectos, luego roedores, después mamíferos de mayor tamaño como gatos, perros o cerdos y finalmente primates, aunque dependiendo de los resultados obtenidos, puede o no seguirse este esquema.

Por supuesto es necesario tomar en cuenta la posibilidad de que el producto en estudio presente efectos muy distintos en los animales y en el hombre, de tal forma que al ser probado en seres humanos se detecten efectos adversos que no se habían registrado, o bien que la actividad biológica sea menor o inexistente.

La investigación clínica, se refiere a aquella investigación que se lleva a cabo únicamente en seres humanos, una vez que la molécula en estudio ha probado ser eficaz y sobre todo segura durante la investigación pre-clínica.

La investigación clínica está dividida a su vez en cuatro "fases". La "fase I" tiene por objeto demostrar que el nuevo producto es seguro, por lo que se prueba en un pequeño grupo de alrededor de 50 personas sanas (voluntarios sanos), en esta fase es posible también probar diferentes dosis; gracias a ésta es posible diferenciar los eventos adversos por el uso del nuevo fármaco de los síntomas provocados por la enfermedad. La "fase II" pretende demostrar que el fármaco es seguro y eficaz, ésta se desarrolla en un grupo de entre 100 y 300 personas enfermas del padecimiento para el cual el producto está siendo probado.

La "fase III" está diseñada para confirmar los resultados obtenidos en la "fase II" en cuanto a la seguridad y eficacia de la sustancia; esta se realiza en un grupo más grande de pacientes que va de 300 a 1000 o hasta 6000 dependiendo de la enfermedad en estudio, suele llevarse a cabo en varios sitios de investigación al mismo tiempo, es decir, se trata de estudios multicéntricos. Esta fase es especialmente importante para los laboratorios farmacéuticos, ya que de ser positiva, permite obtener el registro sanitario necesario para poder comerciar el

producto en cada país. Vale la pena mencionar que desde el establecimiento de la Conferencia Internacional de Armonización ICH (por sus siglas en inglés), se establecieron los convenios internacionales gracias a los cuales no es necesario llevar a cabo todas las fases de la investigación país por país, sino que basta con presentar la información generada en otras naciones que sustente los resultados de las etapas de investigación previas (investigación básica, preclínica y fase I y II de la investigación clínica) y solo es necesario acreditar la fase III en el país en el que se desea comercializar la nueva molécula.

Por último la “fase IV” permite demostrar que el medicamento es seguro y eficaz, pero una vez estando en el mercado, por lo que las compañías farmacéuticas comúnmente la utilizan también para para obtener datos de farmacovigilancia y para desarrollar estrategias de marketing, es decir, para saber dónde se vende más, en que temporada del año, quienes lo compran, quiénes lo recetan, etc. Esta fase puede aportar datos de gran valía, ya que al analizarse el producto en la población abierta es posible detectar reacciones inesperadas de baja prevalencia que son difíciles de identificar en las fases previas.



## I. b. AGENTES Y ORGANISMOS INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

En la investigación clínica interviene distintos agentes y organismos que velan porque el desarrollo de nuevas técnicas o producto se realice bajo la normativa local e internacional y con total respeto al participante.

De entre los agentes y organismos más importantes podemos mencionar a los participantes, patrocinadores, investigadores principales, comités de ética (comités de investigación, bioseguridad y ética) y los ministerios de salud. Todos con actividades y procesos bien definidos que a continuación se describen:

### I b.1 Participante

El elemento más importante dentro de la investigación clínica son los participantes ya que ellos son los sujetos en los que se probarán los productos en estudio para conocer y/o comprobar sus características. Los participantes pueden ser voluntarios sanos o bien aquellos pacientes que sufren la enfermedad para la cual está diseñado el nuevo fármaco.

### I b.2 Patrocinador

El patrocinador es el científico, organismo o empresa que ha diseñado o posee los derechos de la molécula o sustancia en estudio y que financiará el estudio. Es responsable de implementar y mantener sistemas para asegurar que los estudios sean conducidos correctamente y los datos generados sean documentados y reportados en cumplimiento con el protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas o GCP (por sus siglas en ingles) y requerimientos regulatorios aplicables.

El patrocinador es el responsable del diseño del protocolo y del monitoreo, así como de la selección y capacitación específica que recibirán los investigadores principales que llevaran a cabo el estudio.

El patrocinador debe contar con lineamientos internos diseñados para regular la labor de cada uno de sus empleados y su relación con todos los involucrados en el desarrollo de la investigación clínica. Estos lineamientos internos, también

conocidos como “SOP” (por sus siglas en inglés, Standard Operating Procedure), deben estar en concordancia con todas las regulaciones aplicables.<sup>2</sup>

Los resultados de la investigación, la forma en la que serán tratados, su futuro empleo y su publicación son responsabilidad también del patrocinador.

#### I.b.2.1 Empresa de investigación por contrato (CRO)

Las CRO son compañías especializadas en la realización de estudios de investigación en seres humanos, es decir, a diferencia de los laboratorios farmacéuticos que diseñan y producen nuevos fármacos, las CRO tienen como única labor el desarrollo de la investigación clínica (aunque su mercado se ha ampliado y realizan otras actividades relacionadas). Dichas empresas pueden ser contratadas por los patrocinadores para organizar y coordinar una parte o la totalidad del estudio clínico.

La responsabilidad final de la integridad de los datos del estudio siempre recae en el patrocinador, independientemente de las tareas asignadas a la CRO. La relación entre el patrocinador y la CRO así como la descripción de sus respectivos compromisos deberá estar descrita en un contrato.

Actualmente los grandes laboratorios prefieren que sea una CRO quien dirija sus estudios de investigación, ya que con esto se logra la especialización de los procesos y se evita ser juez y parte al menos durante el desarrollo del estudio.

#### I.b.2.2 Monitores clínicos

Los monitores clínicos cumplen diferentes actividades encaminadas a la vigilancia del cumplimiento de los lineamientos y del protocolo de investigación; sus funciones están coordinadas y acotadas por el patrocinador, de quien dependen directamente. Los monitores clínicos son los encargados de asegurarse de que el participante no sea colocado en una situación de riesgo y que sus derechos se respeten, además de realizar una estricta revisión de todos los procesos y de la información que de ellos se desprende para asegurarse que sea confiable.

### I.b.2.3 Control de Datos (Data Management)

Una vez que los monitores clínicos revisan la información producida en el sitio de investigación, esta es enviada al departamento de control de datos o “Data Management” (por su voz en inglés) que es un grupo profesional encargado de realizar una segunda revisión a toda la información generada.

Esta nueva revisión a distancia que realiza sirve para detectar discrepancias y errores en la información. Cuando hay alguna observación se emite una nota de clarificación también conocidas como “Query” (por su voz en inglés) a través de la cual se hará la corrección o aclaración pertinente.

### I.b.3 investigadores principales

Los investigadores, son especialistas médicos responsables de atender a los participantes, coordinar el desarrollo del protocolo, generar, producir y/o almacenar los datos obtenidos.

Quien sea elegido por el patrocinador como investigador principal debe ser apto por su formación académica, adiestramiento y experiencia— para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada del estudio; debe cumplir con todas las calificaciones especificadas por los requerimientos regulatorios aplicables y debe proporcionar evidencia de dichas calificaciones a través de su curriculum vitae actualizado y/o cualquier otra documentación relevante solicitada por el patrocinador, el comité de ética y/o la autoridad regulatoria.

El investigador debe conocer el producto en investigación, el protocolo y las regulaciones en torno a la experimentación en seres humanos.

El investigador además debe tener acceso a la población en estudio, tener tiempo para atender apropiadamente el estudio, contar con un equipo de trabajo suficiente y calificado y con las instalaciones necesarias requeridas en el protocolo de investigación.<sup>2</sup>

### I.b.3.1 Equipo de trabajo del Investigador

El investigador además cuenta con un equipo de trabajo que en general está compuesto de un sub-investigador y un coordinador de estudios además de otros

integrantes dedicados a actividades específicas, como el jefe de farmacia o el jefe de laboratorio, enfermeras, etc.

Las figuras de sub-investigador y coordinador de estudio, son particularmente importantes. El primero debe ser un especialista en el área de la investigación, capaz de hacerse cargo del estudio y de tomar decisiones importantes en ausencia del investigador principal. El coordinador de estudio es una figura más administrativa que coordinará al personal del centro de investigación, los procesos, las fechas y demás pormenores del protocolo.

El investigador debe mantener una lista de las personas apropiadamente calificadas a las que se les haya delegado tareas significativas relacionadas con el estudio.

#### I.b.3.2 sitio de investigación

El sitio o centro de investigación es el espacio físico en el cual se desarrolla el estudio de investigación. Siempre y cuando cumpla con las condiciones necesarias para el desarrollo del ensayo descritas en el protocolo de investigación este puede ser un pequeño consultorio médico o un gran instituto.

En los últimos años en nuestro país ha crecido el número de sitios especializados en el desarrollo de estudios de investigación. Centros que tienen como única función llevar a cabo actividades vinculadas con la investigación clínica.

A diferencia de un consultorio o una clínica/hospital los sitios especializados, han acondicionado sus instalaciones con todos los requerimientos que un estudio podría requerir, incluyendo laboratorios, farmacia con temperatura controlada, salas de juntas, archivo e incluso espacios exclusivos para el monitoreo. Cuentan con especialistas en diversas áreas, coordinadores altamente capacitados en el manejo de protocolos, personal encargado del enrolamiento entre otras posiciones.

Los centros especializados en investigación son entidades que responden a una necesidad de los patrocinadores ya que ofrecen personal calificado específicamente en las áreas que los protocolos requieren con lo que se puede garantizar un mejor

trato para los participantes, la generación de datos sin errores y en general un estricto cumplimiento de todos los lineamientos y regulaciones.

A diferencia de las grandes instituciones de salud en México, los sitios especializados entienden la celeridad con la que los patrocinadores se manejan, por lo que tratan de adaptarse a los tiempos y fechas límite, lo que representa otra característica sumamente atractiva.

De acuerdo a las actuales disposiciones de la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) los sitios en los que se realice investigación en seres humanos, están obligados a contar con un Comité de Ética e Investigación.<sup>3</sup>

#### I.b.4 Comités de ética

Los comités de ética se encargan de evaluar los protocolos de investigación antes, durante y después de llevarse a cabo, son quienes aprueban los estudios luego de considerar que el balance riesgo/beneficio es positivo teniendo como principal objetivo salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los sujetos de un estudio.

El comité de ética debe considerar la competencia del o los investigadores a través de la documentación que estos presenten y evaluar la conveniencia de cada proceso; además de presentar sus observaciones y sugerencias cuando sea necesario. Los comités tienen la facultad de rechazar los estudios si no reúnen las características necesarias para su ejecución. En caso de aprobar un ensayo clínico los comités deberán realizar revisiones continuas para comprobar que se lleva a cabo adecuadamente.

El Comité de ética debe estar integrado por un número razonable de miembros que colectivamente tengan la capacidad y experiencia para revisar y evaluar los aspectos científicos, médicos y la ética del estudio propuesto. Las funciones del comité deben estar regulados de acuerdo a procedimientos de operación escritos; además será indispensable que mantengan registros escritos de sus actividades y minutas de sus juntas.<sup>2</sup>

A raíz del Decreto por el que se adiciona el artículo 41 Bis; de la reforma al artículo 98 de la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 14 de diciembre de 2011 (DOF 14-12-2011) y del “Acuerdo para la Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación”<sup>3</sup> de 2012 la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) consolida el control, la regulación y el registro de los Comités de Ética e Investigación en todo el país.

#### I.b.5 Ministerio de salud o entidad regulatoria

Los llamados ministerios de salud son los organismos gubernamentales que se encargan de vigilar que los lineamientos regulatorios sean cumplidos, a través de la solicitud de diferentes requisitos y ejecutando inspecciones en distintos momentos del estudio para garantizar que el protocolo está siendo o ha sido llevado a cabo de forma correcta. Todos los protocolos de investigación deben ser registrados ante el ministerio de salud de cada país. En México este puesto es ocupado por la Secretaría de Salud y específicamente por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS.

#### I.b.6 Protocolo de investigación

Si bien el protocolo no es una entidad u organismo, su relevancia para la investigación es tal que vale la pena describir en términos generales a que se refiere dicho concepto.

El protocolo de investigación es un documento que describe los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. Generalmente el protocolo también proporciona los antecedentes y fundamentos para el ensayo.

Una enmienda al protocolo es la descripción escrita de cambios o aclaración formal de un protocolo. Estos cambios pueden considerar desde aspectos puramente administrativos hasta reajuste de los parámetros del estudio. Todas las enmiendas al protocolo que consideren cambios que afecten de alguna forma al participante deberán ser aprobadas por el comité de ética

Debido la importancia de los resultados y a sus posibles consecuencias en la investigación clínica colaboran otros actores en diferentes momentos, sin embargo en términos generales los antes mencionados son más característicos. Vale la pena comentar que los diferentes colaboradores que participan en la investigación clínica buscan diferentes objetivos y resultados, de tal forma que mientras para el patrocinador puede ser el conocimiento o el desarrollo de una molécula o técnica potencialmente útil o comercializable, para las CRO significa mantener una relación de negocios tanto con el patrocinador como con el investigador; quien a su vez está inmerso en una serie de intereses personales o institucionales que involucran su prestigio académico o beneficios económicos. Los participantes por su parte pueden tener una gama muy diversa de motivaciones para ingresar a un estudio de investigación que puede ir desde un gesto puramente altruista hasta la búsqueda de alivio a su enfermedad. Habrá que decir que ciertamente estos últimos son quienes hacen la mayor de las apuestas pues su participación implica siempre riesgos para su vida y su salud, aunado a que el éxito de los estudios no está asegurado.

### I. c. HISTORIA RECIENTE DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

La historia de la investigación clínica seguramente nace con la historia del hombre mismo, pues éste desde sus inicios ha necesitado mantener o recuperar la salud. Muy pronto en la búsqueda de alimentos descubrió que había sustancias que lo ayudaban a sentirse mejor cuando no estaba sano, o bien con las que sanaba más rápido. Posteriormente con el desarrollo del conocimiento se dedicó de una forma consciente a buscar aquellos productos con propiedades curativas y para confirmar su efectividad eran probados directamente en las personas que lo necesitaban. De esta forma aplicando directamente en los enfermos diversos brebajes, infusiones y otros preparados se desarrolló durante muchos años lo que a la postre se convertiría propiamente en la investigación clínica.

La salud fue atendida durante mucho tiempo de forma empírica, mágica, a través de prueba y error o bien siguiendo las corazonadas de los médicos tratantes. No fue sino hasta principios de los años 1900 ante el desarrollo de la industria la aparición de nuevos productos y la acumulación de malas experiencias que se hizo cada vez más importante el planteamiento de técnicas y procesos para probar los productos de consumo alimenticio y farmacéutico previo a su comercialización. De esta forma nace la investigación clínica, que tiene por objetivo comprobar la seguridad y la eficacia de un producto farmacéutico antes de salir al mercado.

Los procedimientos para el uso de seres humanos en las pruebas, no eran claros en los diferentes países y en cada región se tenían diferentes controles y expectativas.<sup>4</sup> Por ejemplo, en 1931, en Alemania, durante la República de Weimar, previo al surgimiento del nazismo, el Ministerio del Interior alemán publicó el documento titulado “Lineamiento para la terapia innovadora y experimentos científicos en el hombre” con 14 disposiciones de carácter moral pero sin fuerza legal. En 1937 se llevó a cabo el Proyecto Múnich, una reunión médica realizada en Múnich<sup>5</sup> con el fin de establecer conductas éticas en la práctica médica, de éste se generó uno de los primeros documentos internacionales, sin embargo no tuvo eco, ni valor legal y solo se recoge como un antecedente. En términos generales el



debate se centraba en gran medida en determinar quiénes y bajo qué circunstancias debían ser objeto de pruebas científicas.

Vale la pena mencionar el paradigmático caso del Dr. Gerhard Domagk, quien al trabajar con un pigmento de color rojo llamado prontosil sulfonamida, se dio cuenta que inhibía el crecimiento de distintas cepas de Streptococos, tanto en cultivos celulares como en ratones. A mediados del invierno de 1935 su hija se encontraba al borde de la muerte a causa de una infección bacteriana, por lo que el doctor Domagk decide darle una dosis de su compuesto sin tener pruebas concretas de su efectividad y/o seguridad en seres humanos;<sup>6</sup> en poco tiempo la joven recuperó la salud; con lo que se había descubierto el primer antibiótico que con el tiempo salvaría miles de vidas; no obstante el Dr. Gerhard Domagk, quizá para evitar las controversias éticas, jamás menciona lo ocurrido con su hija, sino hasta después de haber obtenido el Premio Nobel de Medicina en 1939.

En esa época era común el desarrollo de experimentos en enfermos mentales, discapacitados, reclusos, huérfanos, grupos marginados, pupilos, estudiantes, etc., lo que hoy conocemos como poblaciones vulnerables.<sup>7</sup> Lamentablemente este esquema se llevó a gran escala durante la Segunda Guerra Mundial, en la que muchas naciones estudiaban la naturaleza humana tratando de desarrollar ejércitos más resistentes para obtener así una ventaja en el frente de guerra, desarrollando pruebas sin ninguna restricción; por supuesto, las más tristemente célebres (aunque no las únicas) son aquellas practicadas por el régimen Nazi.<sup>8</sup>

En 1949, al término de la guerra las naciones vencedoras reunieron a un grupo de expertos médicos para redactar un código de conducta sobre la investigación en seres humanos, con el fin de evitar que se volvieran a cometer los mismos atropellos. Éste documento se conoce como el Código de Núremberg, que se convertiría en uno de los antecedentes más importantes de la investigación en seres humanos, sin embargo al no tener peso legal, no tuvo la difusión mundial que se pretendía. Fue hasta 1964 cuando la Asociación Médica Mundial dio a conocer la Declaración de Helsinki, un breve documento resultado de una gran reflexión ética con el que finalmente se logra el consenso mundial. Esta declaración ha sido

revisada en varias ocasiones hasta nuestros días: en los años 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008 y 2013, con la continua modernización e incorporación de los preceptos necesarios para la mejora de la experimentación en seres humanos. Entre ellos la revisión de las investigaciones por comités de ética en la versión de 1975, los resguardos para el uso de placebos en 1996 y las garantías de continuidad de tratamiento en el año 2000, conceptos que a la postre tendrán un amplio impacto en otras normativas internacionales y en las de los distintos países.

La Investigación clínica a nivel mundial estaba tomando un nuevo curso adaptándose a las nuevas condiciones, sin embargo en los años 70 se da a conocer un experimento de largo plazo que se desarrollaba desde 1932 en el instituto Tuskegee (Tuskegee Alabama, Estados Unidos) para conocer la epidemiología en casos avanzados del *Treponema pallidum*, agente causal de la sífilis. Dicho estudio se realizó únicamente en pacientes negros a los que se les negó un tratamiento adecuado a pesar de que en 1950 se descubrió una cura efectiva para su padecimiento. Al darse a conocer, fue cancelado y como respuesta, el gobierno estadounidense generó el “Reporte Belmont” o “Informe Belmont” (1979), un documento de carácter ético que le da continuidad a los lineamientos de la Declaración de Helsinki.

Si bien el Informe Belmont es un documento local guarda especial relevancia al haber impactado de forma directa el Código Federal de Regulaciones de la “Food and Drug Administration” o FDA (Agencia de regulación de fármacos y alimentos de los Estados Unidos). Aunque dicho código solo tienen validez dentro del territorio estadounidense, debe ser respetado por cualquier laboratorio de cualquier parte del mundo que desee expender sus productos en aquel país.

Este documento también es celebre por la colaboración de dos prominentes eticistas T. L. Beauchamp y J. F. Childress quienes aportaron diversos planteamientos de entre los que destacan tres principios éticos, el respeto por las personas (autonomía), la búsqueda del bien (beneficencia) y la justicia. Estos principios constituirían el eje central de su libro “Principles of Biomedical Ethics” de 1979, obra que desde entonces se ha reeditado año con año. De hecho es muy

importante mencionar que para su segunda edición se incorpora el principio de no maleficencia; con lo que da inicio la corriente bioética conocida como principalísimo que pronto se encumbro como uno de los modelos más empleados a nivel mundial para el planteamiento y análisis de los problemas éticos actuales incluidos, por su puesto, aquellos relacionados con la investigación en seres humanos.

En el año 1982 el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS por sus siglas en inglés) colaborando con la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el documento “Propuesta de Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos”. El objetivo principal de esas pautas era el establecer guías para la aplicación de los principios establecidos por el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki en países en desarrollo. Sus lineamientos consideran especialmente la situación cultural y socioeconómica de estas zonas, así como las normativas locales. En 1991, en observancia a las particularidades de los estudios epidemiológicos, CIOMS publicó las “Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos”. En 1993, las “Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos”. En estas, además se recogen los principios antes introducidos en el Reporte Belmont (justicia, autonomía y beneficencia). CIOMS hace énfasis en que no se deben realizar ensayos en comunidades subdesarrolladas sí estos pueden llevarse a cabo razonablemente bien en comunidades desarrolladas.<sup>9</sup> Por otro lado, también sugiere que las investigaciones deben ser adecuadas a las necesidades de salud y a las prioridades de la comunidad y que los protocolos deben ser evaluados por comités familiarizados con las costumbres y tradiciones de esa región.

México a su vez, cuenta con una “Ley General de Salud” que entra en vigor en 1984 y con el “Reglamento en Materia de Investigación para la Salud” de 1987, en los que se recogen preceptos internacionales sobre la investigación en seres humanos y que si bien, en su momento resultaron documentos visionarios, en la actualidad están siendo superados por el constante avance de la ciencia y las nuevas reflexiones éticas.

En el mundo se había venido consolidando una conciencia ética, pero aún se debía atender un sector de grandes implicaciones en la investigación clínica, la “industria farmacéutica”, pues esta se encarga de más del 90% de la investigación en seres humanos que se realiza a nivel mundial. La industria, en términos generales, atendía las regulaciones locales, sin embargo había muchos problemas en su mayoría de carácter técnico para poder vender un producto de un país a otro. Por lo que en 1990 los tres mayores mercados de fármacos en el mundo, Japón, la Unión Europea y los Estados Unidos, fundan la “Conferencia Internacional de Armonización” o ICH (por sus siglas en inglés), que tiene como propósito armonizar sus lineamientos. Dicha conferencia invitó a Australia, Canadá, los países Nórdicos y a la Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>2</sup> como miembros integrados, con lo que se logra un carácter internacional. ICH publica en 1997 las “Buenas Prácticas Clínicas” o GCP que constituyen una guía detallada de la forma en la que se debe desarrollar la investigación clínica y que con el tiempo se han convertido en el documento ético/técnico más consultado y seguido a nivel mundial.

En 1996 se da a conocer un estudio de investigación, promovido por diversas agencias entre las que se encontraba el Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos y llevado a cabo por dependencias locales, principalmente en África,<sup>10</sup> en el que se experimentó con mujeres infectadas con VIH a punto de dar a luz y que fue controlado con placebo. Dicho estudio originó grandes discusiones entre los representantes de las naciones en desarrollo y las desarrolladas acerca de la justicia, ya que solo se llevó a cabo en países pobres. Estas discrepancias llevaron a que la FDA (EEUU) no validará las enmiendas de la Declaración de Helsinki del año 2000 y posteriores e incluso a eliminarla como referencia de sus regulaciones en 2006, para luego reemplazarla en 2008 por las “buenas prácticas clínicas”.

En la enmienda a la Declaración de Helsinki de 2008 se produjo un nuevo debate por la inclusión de la frase “El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente” en el artículo 32 de la declaración. Para muchos éticistas que representan a los países en desarrollo el uso de placebo en los estudios de investigación es éticamente

inaceptable, por lo que algunas voces en Latinoamérica pidieron también el desuso de la declaración y el empleo en su lugar de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos promulgada por la en UNESCO 2005; que posee consideraciones para las comunidades que potencialmente pueden estar en mayor riesgo.<sup>11</sup>

Ante las diferencias socioeconómicas y culturales de las distintas regiones del mundo resulta complejo diseñar o adoptar una legislación suficientemente justa o completa para la realización de la investigación en seres humanos que sirva a todos, sin embargo es una obligación de los gobiernos establecer bases éticas y legales para el control de la investigación clínica, mediante una cultura de valores éticos y de acciones co-responsables entre gobiernos, médicos, científicos y el resto de la sociedad.

#### I d. BREVE RESEÑA DE LA SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MÉXICO.

La medicina que se desarrolla en nuestro país debe responder a una gran cantidad de factores ya que en él habita una población muy diversa con problemas distintos originados por factores socioeconómicos, culturales, genéticos, de acceso a servicios de salud o de carácter geográfico.

Para entender la forma en la que se realiza la investigación clínica en México, habrá que mencionar a quien está encargado de llevarla a cabo, ya que, en mucho, el éxito de ésta depende de que sea realizada por el personal apropiado. Es un derecho de los participantes ser atendido por especialistas calificados. En general, la falta de una adecuada capacitación de los profesionales de salud en nuestro país, es un problema que origina que se subestime la importancia de la investigación clínica como una herramienta para el progreso científico, la promoción de nuevos descubrimientos y el incremento de recursos para la misma investigación.<sup>12</sup> Sin embargo, las exigencias internacionales empujan a la comunidad médica hacia su profesionalización incluido el ámbito de la investigación en seres humanos.

En las últimas fechas, la investigación clínica en México ha registrado un importante crecimiento debido, en gran parte a las inversiones que realiza la industria en esta área año con año. De hecho, el mayor porcentaje de investigación clínica que se desarrolla en nuestro país está patrocinado por el sector farmacéutico.<sup>13</sup> Lo que si bien es positivo puede tener puntos en contra, como el hecho de que al ser entidades con objetivos económicos, las empresas invierten principalmente en aquellos productos que puedan generar buenos dividendos. Por ello, las enfermedades en investigación, no son necesariamente las que más aquejan al país; también es interesante resaltar que más del 70 % de los protocolos de investigación que se llevan a cabo en nuestro territorio, pertenecen a la fase III, la cual está más encaminada a obtener el registro sanitario que al desarrollo de nuevos tratamientos como lo son las fases I y II.

Un factor más que interviene de forma significativa en cómo se llevan a cabo los protocolos de investigación es el bajo nivel económico de gran parte de la población

y el difícil acceso a los servicios de salud. Si a alguien en estas condiciones se le ofrece la posibilidad de acceder a medicamentos sin costo, con accesibilidad inmediata a consultas parecidas a las que recibiría en algún país desarrollado, con beneficios accesorios como análisis de laboratorio, electrocardiogramas y en algunos casos hasta con una retribución económica, se corre el riesgo de que dicha persona se enrola en el estudio haciendo a un lado su libertad, sin pensar en las consecuencias, ni entender del todo que se trata de un experimento para probar un producto que no está aprobado por ninguna instancia y que es potencialmente riesgoso. Es decir se expone a la población a ser parte de experimentos a los que no recurriría en condiciones distintas.

El nivel académico también determina la forma en la que las personas ven o pueden percibir un estudio de investigación. En este sentido alguien con más elementos de conocimiento (sin importar en que ámbito) podrá entender mejor los conceptos relacionados con una experimentación médica. Por lo que si una población, no solo es pobre, sino también mantiene niveles de preparación bajos, tiende a situarse en una situación vulnerable y podría aceptar procedimientos que en realidad no entiende y que quizá, si entendiera, no querría.

La figura de autoridad que representa el médico en nuestro país puede constituir un factor negativo más, ya que mucha gente (en especial las poblaciones de bajos recursos) ve en el médico a un personaje infalible, con la capacidad de ofrecer salud con solo desearlo; con el poder y la obligación de curar pero también de reprender. Muchas personas, más allá de hacer lo que en verdad quisieran, hacen lo que el “médico” aconseja, pues seguramente él sabe que es mejor. Para contrarrestar esta posibilidad, se insiste en que el investigador principal no sea el médico de cabecera y si lo es, debe aclarar muy bien a su paciente, su condición como un agente que recibirá un pago por la investigación (su conflicto de interés).

Existe un comportamiento característico de nuestra población que coarta la libertad, algo mucho más común y más difícil de probar; una cualidad intrínseca que en algunas ocasiones puede parecer obvia y en otras imperceptible. Se trata de la indiferencia, de la facultad para encontrar excusas ante cualquier situación para

desviar la atención de la propia responsabilidad, del miedo al fracaso, pero también al éxito y del terror a la vergüenza. Esto que hace que un médico prefiera no seguir las reglas, pues las cree poco importantes, y que lo hace pensar que por obrar de buena fe no es necesario dar ninguna explicación, y que le permite callar que no ha entendido lo que está por realizar. Esto hace que un paciente no siga las instrucciones, pues las cree poco importantes y que lo obliga a firmar cualquier cosa antes que aceptar que no entendió lo que se le ha explicado y que lo empuja a confiar ciegamente en un tercero, pues así podrá evadir su responsabilidad. Esto hace que los responsables no revisen los documentos que se le presentan (sin importar si se trata de pacientes, médicos o miembros de comités de ética). Esto que permite, sin ningún remordimiento, adecuar los datos obtenidos para que nadie pueda ver que “se ha cometido algún error”; enmendando incluso aquello que se hizo bien, pero que arroja resultados inesperados. Y que por si fuera poco, que exime de reportar aquello que se juzga equivocado, pues con toda seguridad alguien más lo hará.

Un problema común de la investigación clínica desarrollada por grandes compañías internacionales es que algunos de los productos probados en la población mexicana no necesariamente están destinados a ser comercializados en México, o bien es posible que el producto de investigación pertenezca a un proyecto de distribución mundial, pero que por el precio final no podrá ser adquirido por una buena parte nuestra población, excluyendo incluso a los participantes en los que se probó.<sup>14</sup>

Es importante decir que en general los estudios que desarrollan las compañías farmacéuticas en nuestro país se apegan muy bien a la regulación local, debido en gran parte a que es menos específica que las normas internacionales, de tal forma que al cumplir las segundas por extensión también se cubren las primeras. Por ejemplo, es muy frecuente que los ensayos sigan los lineamientos de los Estados Unidos, ya que es su principal objetivo comercial y en términos generales al seguir la normatividad norteamericana, también se cumplen con la nuestra. En términos generales, seguir los lineamientos locales e internacionales es un factor que



preocupa mucho a las industrias, ya que de ello depende que se pueda comercializar o no un producto.

En resumen al hablar de investigación clínica, la pobreza resulta una condición importante que debe ser tomada en cuenta,<sup>15</sup> en especial en un país en desarrollo como el nuestro. No obstante la respuesta no está en excluir a las personas de bajos recursos de los estudios clínicos, lo que sería en muchos sentidos más grave aún, sino redoblar esfuerzos para que se lleven a cabo de la mejor forma posible, para así maximizar sus beneficios, minimizar los riesgos y respetar sus derechos. Por lo tanto, el reto será garantizar que los derechos, la seguridad y bienestar de los participantes sean las consideraciones más importantes que permitan el avance tecnológico, traducido en mejoras médico-científicas y en mayor calidad de vida de las futuras generaciones.

## I e. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN MÉXICO.

En la investigación clínica el sujeto de investigación, es precisamente eso, un “ser” sujeto de emplearse en la experimentación para el desarrollo de nuevos tratamientos, en la que está sometido a grandes riesgos y del que incluso puede no obtener ningún beneficio. Se puede decir que los participantes son instrumentos de la ciencia, de los laboratorios, de los hospitales, de los médicos y, finalmente, de los otros enfermos para los que está diseñado el medicamento en cuestión. Lo anterior no tiene que ser visto necesariamente en un sentido negativo, ya que solo probando los productos previo a su comercialización, es posible determinar si estos son eficaces y sobre todo seguros; solo que al hacerlo es indispensable tomar todas las medidas necesarias para proteger a los participantes.

El consentimiento informado es una de las herramientas que se emplean para asegurar la protección de los participantes en la investigación clínica. Este es el “proceso y documento mediante el cual se informa ampliamente (y se mantiene informado a lo largo del estudio) al participante, para que pueda decidir con plena libertad, y haciendo uso de su autonomía, su participación o permanencia en un protocolo de investigación”. De esta forma es tratado como una persona más que colabora en el progreso de la medicina y no solo como un objeto.

Es muy importante entender ambas fases del consentimiento informado: proceso y documento, pues son igualmente importantes, ya que tanto la forma en la que se explica el protocolo de investigación, como la manera en la que se documenta el proceso, pueden tener serias implicaciones, tanto para el estudio como para los participantes. Por ello existen lineamientos éticos y regulatorios que sugieren (u obligan) la mejor forma de llevar a cabo cada una. En primer lugar, se exige que el acto sea libre, voluntario y que se haga ponderando la información, clara, veraz y simple, pero lo más completa posible, adecuada a las circunstancias y haciendo énfasis en los riesgos y beneficios a los que se expone el participante. Por otro lado, se estipula que toda la información aportada a los participantes, así como los pormenores acontecidos durante la sesión, como el método y materiales usados, deben estar perfectamente documentados y al menos en el caso mexicano, respaldado por testigos. Una buena sesión de consentimiento pesimamente

documentada, impedirá un buen análisis posterior del proceso, mientras que un excelente documento acompañado de un mal proceso, éticamente no sirve de nada, pues de ninguna manera contribuye a proteger al participante.

A pesar de su relevancia en nuestro país el concepto del consentimiento informado está mal entendido, al grado de ser considerado solo como un documento “requisito” para la admisión de participantes, más que como un garante de los derechos de los sujetos de investigación.<sup>16</sup> Además, en comunidades desprotegidas y de bajo nivel académico, se corre el riesgo de que el sujeto acceda a participar en un estudio por necesidad o sin entender a que se enfrenta. Por lo tanto, es muy importante reflexionar acerca del valor real del consentimiento informado en nuestra sociedad; conocer cuál es su alcance, comprensión y concepto entre participantes, investigadores, miembros de comités de ética y demás involucrados.

## **9. Capítulo II. MONITOREO CLÍNICO**

El objetivo de la investigación clínica es ofrecer nuevos tratamientos y fármacos seguros y efectivos, además de proteger a la población de sus indeseables posibles efectos secundarios. Para hacerlo es necesario probar los futuros medicamentos en pequeñas poblaciones, por lo que se hace indispensable la permanente y estricta vigilancia de todos los estudios de investigación, para brindar la protección que los participantes merecen. Uno de los mecanismos diseñados con este propósito es el monitoreo clínico, proceso del que a continuación se ofrece una visión general.

### **II a. BREVE RESEÑA HISTÓRICA DEL MONITOREO CLÍNICO**

Luego de los terribles antecedentes que rodean a la investigación en seres humanos resultaba muy importante reflexionar respecto a la mejor forma de desarrollar todo el proceso y de crear un sistema para su vigilancia.

Si bien la Declaración de Helsinki fue el primer documento que respondía a esta necesidad, no fue sino hasta la creación de la Conferencia Internacional de Armonización cuando se desarrolla todo un esquema sistematizado de lineamientos, que no solo busca responder a las exigencias éticas, sino también facilitar la labor de la industria farmacéutica para comercializar sus productos. Dichos lineamientos hoy constituyen una guía de referencia para el desarrollo de la investigación en seres humanos.

Esta guía contempla la necesidad de diferentes mecanismos, procedimientos e instituciones que vigilan tanto la seguridad de los participantes como la trazabilidad y la veracidad de los datos generados; tomando en cuenta instrumentos como el consentimiento informado, la vigilancia por los comités de ética, el sistema de monitoreo además de las auditorías e inspecciones por parte de los organismos reguladores.

En realidad la Conferencia Internacional de Armonización ha creado un sistema que estandariza la investigación y registro de nuevos fármacos, el cual incluye todas las etapas y fases que deben cumplirse, como el registro de la nueva molécula, el

inicio y desarrollo de la investigación en seres humanos, el registro y manejo de los datos generados, entre otros. Dichos lineamientos están divididos en cuatro grandes campos que a su vez se subdividen en temas más específicos. Las 4 áreas contempladas por ICH son seguridad (S), calidad (Q), temas multidisciplinarios (M) y eficacia (E). El primero establece directrices de seguridad para descubrir posibles riesgos; en el apartado de calidad se indica cómo realizar estudios de estabilidad, la definición de los límites relevantes para las pruebas de impurezas y un enfoque de los productos farmacéuticos basados en buenas prácticas de fabricación (BPF); en los temas multidisciplinarios se tocan diferentes tópicos que no se ajustan a las otras áreas como la homologación de la terminología médica.

El apartado de eficacia tiene que ver con el diseño, conducción, seguridad y comunicación de ensayos clínicos. También cubre nuevos tipos de medicamentos derivados de procesos biotecnológicos y el uso de la farmacogenética y genómica en la producción de medicamentos específicos. Este conjunto de lineamientos es importante para nuestro tema de estudio, en especial su apartado “E6” que corresponde a las “buenas prácticas clínicas o GCP”.

Si bien, es cierto que las buenas prácticas clínicas responden a la necesidad de las empresas por elaborar lineamientos más claros que les permita realizar investigación clínica en diferentes partes del mundo, confiando en que sin importar la región en la que se realice, siempre se hará de la misma forma; también lo es el hecho de que están basadas en la Declaración de Helsinki uno de los documentos éticos de mayor reconocimiento, de hecho en gran medida se trata de una extensión de esta última. Aunque existen algunas variaciones promulgadas por otras instancias (por ejemplo: las “buenas prácticas clínicas; documento de las Américas” propuestas por la conferencia panamericana) las emitidas por las ICH son las de mayor difusión.

Ante la necesidad de realizar una revisión exhaustiva del desarrollo de los estudios de investigación en seres humanos las buenas prácticas clínicas le exigen al patrocinador la inspección en tiempo real de los todos los procesos y datos generados, para verificar su autenticidad, precisión, trazabilidad y apego a las

regulaciones; a esto se le conoce como “monitoreo clínico” y al profesional encargado de llevarlo a cabo “monitor clínico asociado” o CRA (Clinical Research Associate) por sus siglas en inglés.

Hoy en día el área conocida como “monitoreo clínico” es vasta y la información relacionada con dicha actividad se puede recopilar en grandes volúmenes, sin embargo, es en las buenas prácticas clínicas donde se describe de forma general el perfil y características del profesional que ha de desempeñar esta función, las diligencias a desarrollar y obligaciones por cumplir.<sup>2</sup>

El monitoreo es indispensable para la empresa farmacéutica, tanto para asegurar que los lineamientos éticos sean cumplidos, como para que los resultados obtenidos sean confiables y útiles para el diseño de un posible nuevo fármaco

Con la publicación en agosto de 2013 de los documentos “Oversight of Clinical Investigations: A Risk-Based Approach to Monitoring” de la FDA y “ Reflection paper on risk based quality management in clinical trials” de la agencia europea de medicinas EMA (European Medicines Agency) se formaliza el llamado internacional para el diseño de un monitoreo diferente basado en la evaluación del riesgo de cada proceso.<sup>17,18</sup>

En el formato clásico el monitor se desplaza a los distintos centros de investigación para revisar *in situ* la información generada, con la respectiva inversión de tiempo y dinero. El “monitoreo basado en riesgo” propone la reducción de visitas de monitoreo, aprovechando el potencial de las nuevas tecnologías (programas en línea, escaneo de documentos, email, telecomunicaciones, video comunicaciones, etc.) y de un diseño más inteligente que permita enfocar los esfuerzos principalmente a los procesos de mayor riesgo, con lo que se disminuirá el tiempo invertido y se abatirán los costos.<sup>19-21</sup>

## II b. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL MONITOREO CLÍNICO.

El monitoreo puede ser realizado directamente por el patrocinador que es dueño del producto en investigación o bien éste puede contratar una empresa de investigación por contrato (CRO), que como se ha mencionado, son organismos especializados en el desarrollo de protocolos de investigación clínica, para llevar el proceso de principio a fin o en alguna de sus etapas. También existen monitores clínicos que trabajan por su cuenta y que llevan a cabo el monitoreo de distintos estudios para distintos patrocinadores (freelancers).

El monitor clínico es un experto en el desarrollo de estudios de investigación clínica, por lo que debe conocer de forma muy estrecha los protocolos a su cargo, sus implicaciones, puntos de riesgo, defectos, técnicas y procesos, además de estar al tanto de las implicaciones éticas y de las regulaciones aplicables. Debido a este amplio conocimiento de los estudios de investigación, en sus diferentes etapas, puede colaborar en otros procesos de la investigación además del monitoreo; como, en la elaboración y diseño del protocolo, en la planeación y administración de su desarrollo, en las auditorias y la publicación de resultados.

La posición desde la cual el monitor se desenvuelve es privilegiada, ya que si bien trabaja muy de cerca con el investigador y con su equipo de trabajo, no forma parte de éste, por lo que tiene la libertad de describir lo que sucede al interior de los centros de investigación sin coerción por parte de los colaboradores del centro ni de los investigadores, en otras palabras es un agente externo que puede vigilar desde dentro el desarrollo de los protocolos de investigación, para la pronta detección y corrección de los aspectos que ponen en riesgo a los participantes y a la validez de los datos.

Entre otras características, los monitores clínicos,

- Tienen la capacidad científica de evaluar la investigación que se está llevando a cabo. Por lo que se sugiere que deben contar con una licenciatura en alguna de las ciencias médicas y de la salud (enfermería, psicología, medicina, bioquímica, odontología, farmacia, etc.).

- Comprueban que el estudio se apega al protocolo (o sus enmiendas) previamente evaluado y aprobado por un comité de ética.
- Se aseguran de que el estudio será conducido únicamente por investigadores bien capacitados para desarrollarlo y que cuentan con toda la información disponible para su realización.
- Comprueban que los sujetos ingresados en el estudio cumplen con todos los criterios de inclusión y exclusión descritos en el protocolo (evitando exponer a personas para las que el estudio no está diseñado).
- Se aseguran y comprueban que los investigadores (o la persona debidamente designada para ello) explique de forma adecuada el estudio y ofrezca toda la información necesaria al posible participante, para que si éste así lo decide firme la forma de consentimiento informado; y que ésta se encuentre debidamente almacenada.
- Se aseguran y comprueban que no se realice ninguna actividad en el participante, relacionada con el estudio si antes no se ha obtenido su consentimiento y la forma de consentimiento informado.
- Comprueban que durante el estudio se respete al participante y su autodeterminación.
- Se aseguran y comprueban que tanto el investigador como su equipo de trabajo sigan el protocolo de investigación.
- Se aseguran que solo las personas autorizadas interfieran en el desarrollo del protocolo.
- Verifican la correcta administración y la dispensación del producto en investigación.
- Se aseguran de que el estudio sea suspendido si existe la información necesaria para tomar ésta decisión y que este proceso está debidamente descrito y documentado.
- Apoyan al investigador (si este lo requiere) para analizar la información que sugiere que se debe discontinuar a un sujeto.
- Garantizan la veracidad y trazabilidad de los datos generados, a través de su escrutinio y comparación con los documentos fuente, para evitar información



incongruente, incompleta, inconsistente, ilegible, ilógica, ambigua e inverificable.

- Verifican que sea reportado todo suceso no esperado, cualquier variación en los efectos del producto, reacciones adversas, enfermedades concomitantes sus padecimientos, las alteraciones al protocolo, y/o los eventos adversos serios en tiempo y forma.
- Proporcionan la capacitación (o se aseguran de que esta se brinde) al investigador principal y a su equipo de trabajo para que cuenten con la información y técnicas específicas para el desarrollo del estudio.
- Buscan la solución de cada eventualidad a la brevedad.

El monitoreo clínico es entonces una estricta revisión (dirigida por el patrocinador), del progreso de un estudio clínico que tiene como objetivos verificar que los derechos y el bienestar de los participantes sean respetados, que los datos del estudio estén completos, sean precisos y trazables, además de que la conducción del estudio esté en conformidad a los lineamientos éticos internacionales como la Declaración de Helsinki o las buenas prácticas clínicas, a los requerimientos regulatorios locales, a los procesos estándar de operación (SOP) y a un protocolo previamente evaluado y aprobado por un comité de ética. Por lo tanto el monitoreo clínico es un sistema muy importante en dos sentidos el cuidado del participante y la obtención de datos válidos.

Sí el monitor clínico pasa por alto, tolera o encubre algunas malas prácticas, afecta la validez de los datos pero también pone en riesgo a los participantes. Un monitoreo mal llevado no sirve de nada.

Vale la pena resaltar que si bien actividades como el vigilar la correcta aplicación del consentimiento informado o el apego a un protocolo debidamente aprobado obviamente están relacionadas con la salvaguarda de los derechos de los participantes, también lo está el asegurar la obtención de datos fidedignos. Ya que la información errónea o falsa pone en riesgo tanto a los participantes, que podrían ser tratados equivocadamente, como a la población en general que podría sufrir por

la aprobación de un producto tentativamente riesgoso. Además la correcta documentación de todo cuanto acontezca permite rastrear el surgimiento o la fuente de las posibles anomalías.

Es importante mencionar también que el incumplir los lineamientos y normatividades así como la generación de una mala base de datos, puede llevar a la implementación de cambios al protocolo, a la prolongación del estudio, a la producción de datos inservibles e incluso a la cancelación del ensayo, lo que representa un alto costo económico para el patrocinador. Esto significa que además del incentivo ético el patrocinador tiene otras buenas razones para respetar los derechos del participante y seguir cabalmente todos los lineamientos.

En cuanto a la naturaleza y extensión del monitoreo esta será determinada por el patrocinador; pero en general este proceso requiere de visitas constantes al sitio de investigación durante todo el estudio, ya que solo un seguimiento cercano permitirá detectar a tiempo los problemas que pueden presentarse en el desarrollo del protocolo y que eventualmente podrían poner en riesgo al participante. La intensidad puede variar de acuerdo a los recursos económicos, al perfil del estudio, a su complejidad, al tipo de cegamiento, a las características de las variables primarias, al riesgo potencial del producto, a la experiencia del centro de investigación, a la cantidad de participantes o bien al tipo de padecimiento en estudio; por ejemplo, el seguimiento para una enfermedad infecciosa, probablemente se pueda completar para cada participante en unos diez días, mientras que un tratamiento para el colesterol puede llevar años; también es posible que las condiciones del monitoreo cambien considerablemente durante el curso del estudio. Es responsabilidad del monitor mantener una relación estrecha con el investigador y su equipo de trabajo para tratar de solucionar los posibles problemas y dudas que surjan. La labor del monitor no es generar la información, sino revisarla.

Para informar de lo acontecido en cada visita de monitoreo se elabora un “reporte de monitoreo” dirigido al patrocinador, con el que se informa de los hallazgos, carencias, alertas y demás información valiosa. También se genera “carta de

seguimiento” para el investigador principal en la que se le informa el estatus del estudio, los pendientes y sus compromisos.

Para poder responder de manera adecuada a las exigencias de la investigación clínica, los patrocinadores están obligados a ofrecer capacitación constante, pues cada protocolo tiene características propias y todos los días surge nueva información tanto en el ámbito médico/científico, como en la específicamente relacionada con el producto en estudio.

Si bien, es cierto que el monitor funge como una especie de supervisor o auditor continuo, que entre otros aspectos revisa la congruencia de los datos, es muy importante mencionar que no necesariamente podría saber cuándo un documento fuente ha sido falsificado (aunque tienen suficientes argumentos que los pueden poner alerta).

El monitoreo clínico es una de las herramientas que se emplea para evitar las malas prácticas y aminorar la generación de errores, por lo que el monitor clínico representa un filtro eficiente en la investigación clínica.

## II c. CONFLICTO DE INTERÉS EN LA LABOR DEL MONITOR CLÍNICO.

Es importante mencionar que la labor del monitor clínico puede ser puesta en entredicho, ya que depende de los designios de los patrocinadores, que en general son empresas farmacéuticas quienes a su vez a lo largo de la historia han sido acusadas (en ocasiones sin fundamentos) de aspectos terribles y alejados de un comportamiento ético, como el falsear sus resultados y/o corromper investigadores, editores y hasta legisladores para conseguir la aprobación de sus productos.<sup>22-24</sup> Sin embargo en los últimos años han sido precisamente los laboratorios farmacéuticos los más interesados en la consolidación de lineamientos claros para la realización de experimentos en seres humanos.

Como ya se ha comentado, uno de los principales objetivos de una empresa independientemente de su ramo, es la obtención de recursos económicos, por lo que quizá (cada caso debe verse como único) más que el cuidado de los participantes, el gran interés que las compañías ponen en el apego de los lineamientos éticos y regulatorios está más orientado a las grandes pérdidas que no hacerlo significaría (desprestigio comercial, pérdida de sus inversiones, sanciones económicas y comerciales, etc.). Sin embargo y sin importar cuál sea la motivación que las lleva a cuidar de la integridad de los participantes lo verdaderamente importante, es que esta protección sea la que ellos se merecen.

Sin lugar a dudas, la industria farmacéutica podría tener motivos para alterar información o bien para solicitar a sus empleados (por ejemplo, los monitores clínicos) o a sus colaboradores que lo hagan. No obstante el manejo poco serio, equivocado o falso puede ser realizado por cualquiera de los agentes involucrados en el proceso de la investigación clínica; verbigracia los investigadores (o su equipo de trabajo), quienes por diferentes razones (recursos financieros, reconocimiento científico, etc.) podrían estar interesados en obtener los resultados esperados a toda costa.

Lo cierto es que todos los agentes que integran la larga cadena de la investigación clínica pueden fallar de alguna manera en alguna ocasión y por diversos motivos (incluso los participantes), cometiendo diferentes tipos de omisiones, errores e

inclusive fraudes. Es por ello que tanto la sociedad como la comunidad médico/científica tienen la obligación moral y ética de mantener una alta vigilancia en todos los aspectos relacionados con la experimentación en seres humanos, incluido el monitoreo de estudios de investigación.

## II d. AUDITORIAS E INSPECCIONES.

Resulta importante mencionar que tanto los patrocinadores como los organismos regulatorios tienen herramientas alternas al monitoreo clínico que les ayudan a evaluar tanto la evolución como la información generada por los estudios de investigación; de entre ellas es posible mencionar la auditoría y la inspección.

Una *auditoría* es la revisión de la información generada durante un lapso de tiempo o al concluir una etapa o fase de la investigación, es una actividad usada por el patrocinador para evaluar todo el proceso o bien actividades específicas del monitoreo. Se distingue de este, porque no se lleva a cabo al mismo tiempo en que la investigación transcurre.

Una *inspección*, es la revisión de la información que genera la investigación clínica, pero conducida por las autoridades regulatorias. En ésta se evalúan y revisan los documentos, las instalaciones, los registros y cualquier otro recurso que dicha autoridad demande relacionada con el estudio y que puede presentar tanto el patrocinador como la CRO encargada.

Como reflexión al respecto, podemos mencionar que si bien los múltiples candados que se han diseñado alrededor de la investigación clínica no son en sí una garantía de que ésta se lleve a cabo de acuerdo a los lineamientos éticos, si ayudaran a detectar con mayor facilidad las inconsistencias o falsificaciones.

## **10. Capítulo III. CUESTIONARIO PARA EXPLORAR LA PERSPECTIVA DEL MONITOR CLÍNICO ACERCA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE DESARROLLA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO**

### III a. METODOLOGÍA

A continuación se describe la forma y los recursos empleados para la creación del instrumento así como de las herramientas empleadas para la obtención de los resultados y su análisis.

#### Elaboración del Instrumento

Para la elaboración del instrumento:

- Se realizó una revisión de la literatura tanto en los aspectos relacionados a la investigación clínica y monitoreo como en aquellos que tienen que ver con el diseño de instrumentos.
- Se realizaron varias revisiones con expertos en investigación clínica, monitoreo clínico, industria farmacéutica, aspectos éticos e investigación y diseño y aplicación de instrumentos. Ver lista de *expertos consultados* al final de este apartado.

## **Prueba piloto**

Se llevó a cabo una prueba piloto con una versión previa del instrumento con el fin de lograr reactivos más accesibles, claros y para considerar las facilidades de implementación.

Tomando en cuenta la pequeña población de monitores clínicos en México y el hecho de que quien responde un cuestionario no puede responderlo nuevamente por algún tiempo, se consideró la aplicación de la prueba piloto en una muestra pequeña y manejable de monitores clínicos.

La prueba piloto se aplicó a 5 monitores clínicos de al menos 4 años de experiencia, tres de ellos se enviaron por correo electrónico y dos más se entregaron impresos.

### Descripción de los puntos de mejora encontrados y la solución aplicada.

#### Descripción.

Se creó un formato en papel para ser entregado y recolectado de forma personal y uno electrónico para manejarse a través del correo electrónico.

Se recuperaron fácilmente los instrumentos en papel, pero fue complicado contactar nuevamente a las personas a las que se les envió por e-mail, y solo pudo recuperarse uno de los tres.

#### Acción.

Se elige como formato único la versión en papel.

#### Descripción.

En la prueba piloto las preguntas se encontraban en orden lógico de ideas, por lo que no estaban agrupadas de acuerdo al tipo de respuesta esperada. Fue necesario agregar una línea de instrucciones por pregunta.



El cuestionario constaba de 13 páginas lo que lo hacía parecer complejo y extremadamente largo

Acción.

Todas las preguntas con un mismo tipo de respuesta se agruparon y cuando fue posible se presentaron por medio de tablas. Se agregaron instrucciones solo al inicio de cada grupo.

La versión final está constituida de 6 páginas de preguntas.

Descripción.

La secuencia lógica de ideas podría predisponer al entrevistado a generar una tendencia.

Acción.

Se ordenaron aleatoriamente los reactivos

Descripción.

Se usó un código Litker de 7 posibles respuestas.

Acción.

El instrumento final usa un código Litker de 5 puntos, lo que por un lado permite al entrevistado tener un margen de respuesta y por otro lado hace más fácil su análisis.

Descripción.

Algunos de reactivos que consideraban al mismo tiempo la seguridad del participante y la validez de los datos, no dejaban claro si la respuesta era en un sentido u otro.

Acción.

Se dividió la pregunta, de tal forma se dieron los siguientes cambios.

El reactivo: ¿El monitoreo clínico ayuda a garantizar los derechos de los participantes y la validez de los datos?

Se cambió por

¿El monitoreo clínico ayuda a garantizar los derechos de los participantes? y

¿El monitoreo clínico ayuda a garantizar la validez de los datos?

El reactivo: ¿Ha monitoreado algún protocolo de investigación en el que se haya puesto en riesgo al participante o la validez de los datos?

Cambió por:

¿Ha monitoreado algún protocolo de investigación en el que se haya puesto en riesgo al participante? y

¿Ha monitoreado algún protocolo en el que se haya puesto en riesgo la validez de los datos?

## **Instrumento. Versión impresa para su aplicación (Ver Anexo I)**

### Descripción

La versión impresa del instrumento está constituida por 3 secciones:

La primera parte está dedicada a explicar el motivo y la constitución del instrumento. En este apartado se explica que la información obtenida será tratada confidencialmente, que no se codificará por individuo o compañía, que solo será utilizada para los fines de la presente investigación y que la resolución del instrumento es voluntaria.

La segunda contiene 8 preguntas demográficas y

La tercera está constituida por los 49 reactivos divididos en 40 de formato Litker y 9 de opción múltiple. Los reactivos fueron ordenados aleatoriamente a

través de la fórmula “=ALEATORIO.ENTRE(1;49)” de Microsoft Excel en su versión Windows Xp.

### Perfil del entrevistado

Monitores clínicos con al menos dos años de experiencia.

### Aplicación del Instrumento

La presente encuesta se aplicó a 53 monitores clínicos, 42 que laboran para seis diferentes CRO y 11 que lo hacen para dos laboratorios farmacéuticos.

A 4 monitores se les entregó y recolectó el cuestionario personalmente; el resto fueron contactados a través de los gerentes de área de las empresas para las que laboran. Al respecto es importante comentar que colaboraron los gerentes de 3 de las CRO más importantes a nivel internacional, de uno de los laboratorios farmacéuticos líder en investigación sobre diabetes y uno de los laboratorios líder en investigación de enfermedades gastrointestinales y oncológicas. No se menciona el nombre de las empresas que participaron para respetar la confidencialidad que algunas compañías e individuos solicitaron.

Una vez en su poder el monitor clínico tuvo dos semanas para responder y entregar el instrumento.

Se tomaran en cuenta para el análisis solo 50 de los instrumentos recuperados ya que 2 encuestas se respondieron en menos del 50 % y 1 se descarta ya que el entrevistado no reúne la experiencia necesaria.

## Tratamiento de datos

### Cruce de variables

Se realizó el cruce entre cada uno de los reactivos tipo Litker y las variables que determinan experiencia (años de experiencia y número de estudios monitoreados) para conocer si este factor influye en la forma en la que se responde a cada pregunta.

Con el fin de ganar poder estadístico las preguntas tipo Litket fueron reorganizadas para obtener 3 posibles respuestas en lugar de 5 de la siguiente manera:

<b>Nunca</b>	<b>Rara vez</b>	<b>A veces</b>	<b>Muy a menudo</b>	<b>Siempre</b>
<b>Nunca/ Poco</b>		<b>A veces</b>	<b>Siempre / A Menudo</b>	

<b>Menor de 10 %</b>	<b>Entre 10 - 40 %</b>	<b>Entre 40-60 %</b>	<b>Entre 60- 90 %</b>	<b>Superior a 90 %</b>
<b>Menor de 40 %</b>		<b>Entre 40-60 %</b>	<b>Mayor de 60%</b>	


<b>Definitivamente si</b>	<b>Posiblemente Si</b>	<b>Tal vez</b>	<b>Posiblemente no</b>	<b>Definitivamente no</b>
<b>Si</b>		<b>Tal vez</b>	<b>No</b>	

<b>10 minutos o menos</b>	<b>Entre 11 y 30 minutos</b>	<b>Entre 31 y 45 minutos</b>	<b>Entre 46 y 60 minutos</b>	<b>Más de 60 minutos</b>
<b>Menos de 30 min.</b>		<b>Entre 31 y 45 minutos</b>	<b>Más de 46 min.</b>	

<b>Totalmente de acuerdo</b>	<b>De acuerdo</b>	<b>Posiblemente</b>	<b>En desacuerdo</b>	<b>En total desacuerdo</b>
<b>De acuerdo</b>		<b>Posiblemente</b>	<b>En desacuerdo</b>	

Los factores de experiencia se dividieron en dos grupos más o menos equitativos colocando en uno a los monitores más experimentados y en el otro a los menos experimentados, de la siguiente forma:

Años de experiencia



Años de experiencia	Frecuencia	Porcentaje acumulado
2	8	16,0
3	8	32,0
4	3	38,0
5	8	<b>54,0</b>
6	6	66,0
7	8	82,0
8	6	94,0
10	2	98,0
15	1	100,0
<b>Total</b>	50	

- Grupo I: Monitores clínicos con 5 años de experiencia o menos 54 %
- Grupo II: Monitores clínicos con 6 años de experiencia o más 46%

## Número estudios monitoreados

Estudios Monitoreados	Frecuencia	Porcentaje acumulado
2	1	2,0
3	4	10,2
4	6	22,4
5	4	30,6
6	6	42,9
7	1	44,9
8	2	49,0
9	1	<b>51,0</b>
10	7	65,3
12	3	71,4
13	4	79,6
14	1	81,6
15	1	83,7
16	1	85,7
17	1	87,8
20	2	91,8
25	2	95,9
30	2	100,0
<b>Total</b>	49	

- Grupo I: Monitores clínicos con 9 estudios monitoreados o menos 51 %
- Grupo II: Monitores clínicos con 10 estudios monitoreados o más 49%

Se aplicó la prueba de independencia Chi-cuadrado, ya que esta nos permite determinar si existe una relación entre dos variables categóricas.

En los resultados para cada cruce se muestran dos tablas, la primera corresponde a la tabla de contingencia, en la que aparecen las variables seleccionadas; a segunda corresponde a la prueba de Chi-cuadrado de Pearson y aparecen los resultados de las pruebas, valor del Chi-cuadrado, grados de libertad (gl) y el valor de significación (Sig.).

El nivel de confianza que se toma en cuenta es del 95 % por lo que el valor de alfa es de 0.05. Por lo tanto, un valor de chi-cuadrado menor a 0.05 indica que las variables están relacionadas.

Las preguntas de opción múltiple, no se tomaron en cuenta para este análisis debido a que para hacerlo es necesario realizar el cruce con cada opción posible, sin embargo, el margen de error para la prueba es muy grande si consideramos que hay la variación en la frecuencia de elección de cada opciones. El número de veces en que cada respuesta fue elegida varía entre 0 y 48, además de entre las 9 preguntas con estas características tan solo 7 respuestas fueron elegidas en más de 40 ocasiones.

Todos los datos generados se almacenaron y trataron a través de:

- Microsoft Excel en su versión Windows Xp e
- IBM SPSS Statistics 21

### **Instrumento. Versión final para su análisis (Ver Anexo II)**

Para su análisis los 49 reactivos están ordenados en un orden lógico de ideas de acuerdo al tema que abordan, como se muestra a continuación:

<b><i>Tema</i></b>	<b><i>Reactivos</i></b>
<b>1. Deficiencias éticas o malas prácticas en la investigación</b>	1 a 8
<b>2. Participantes</b>	9 a 13
<b>3. Consentimiento informado</b>	14 a 21
<b>4. Investigadores y su equipo de trabajo</b>	22 a 34
<b>5. Comité de ética</b>	35 a 38
<b>6. Ministerio de salud</b>	38 a 40
<b>7. Patrocinador</b>	41 a 42
<b>8. Monitor clínico</b>	43 a 49



*Expertos consultados:*

**Mtra. Alejandra Cruz Martínez.** Profesora e Investigadora de la Facultad de Psicología de la UNAM.

**Dr. Alfonso Efraín Campos Sepúlveda.** Profesor e investigador de la Facultad de Medicina de la UNAM y Coordinador General del Diplomado Sobre Monitoreo de Estudios Clínicos de la UNAM.

**QFB. Cristina Mendoza.** Jefe de Aseguramiento de calidad de PAREXCEL (compañía de investigación por contrato).

**Mtra. Fátima Vidal González.** Coordinadora de Proyecto del Centro Nacional de Evaluación para la Educación Superior (CENEVAL).

**Biol. Federico Rosas.** CRA II Sprim (compañía de investigación por contrato).

**Dra. Graciela Rodríguez (QDEP).** Investigadora y Profesora de la Facultad de Psicología y Medicina de la UNAM.

**QFB Jesica Iduarte** CRA Senior en PPD (compañía de investigación por contrato).

**Dr. José Luis Viramontes** Director de PPD México

**Dr. Mario Enrique Rendón Macías.** Profesor e investigador de la UNAM e IMSS.

**Dr. Ricardo Páez Moreno.** Profesor e investigador de la UNAM

**Dr. Samuel Ponce de León Rosales.** Director General de los Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México (*Birmex*).

### III b. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados de los 50 cuestionarios validos obtenidos (como se explicó anteriormente 3 instrumentos se descartaron por no reunir las características necesarias).

Los resultados se presentan en dos secciones. En un primer apartado se muestra un resumen de los resultados en el que solo se presentan datos concretos. En la segunda parte es posible consultar la información completa.

#### III b. 1 Resumen de resultados.

En las siguientes tablas se condensan las respuestas de los entrevistados. Para este resumen el orden en el que se presentan las preguntas es el mismo que en el instrumento aplicado (ver Anexo I), sin embargo, el número de reactivo que se emplea corresponde al listado en orden lógico (ver Anexo II).

**Tabla 1. Resumen general de datos demograficos**

<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Característica</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Característica</b>
<b>47</b>	Tiene 31 años o menos	<b>53</b>	Tiene 32 años a más
<b>71</b>	Es de sexo femenino	<b>29</b>	Es de sexo masculino
<b>46</b>	Tiene 6 años de axperiencia o más	<b>54</b>	Tinen 5 años de experiencia o menos
<b>49</b>	Ha monitoreado 10 estudios o más	<b>51</b>	Ha monitoreado 9 estudios o menos
<b>64</b>	Pertenece solo a tres licenciaturas QFB, Medicina y Biología	<b>36</b>	Esta distribuido en 14 distintas licenciaturas
<b>32</b>	Cuenta con Mestría o Especialidad	<b>68</b>	Cuenta solo con licenciatura
<b>78</b>	Labora para una CRO	<b>22</b>	Labora para una laboratorio Farmeceutico

**Tabla 2. Resumen de resultados para el primer bloque de preguntas tipo Litker**

Reactivos	Porcentaje de respuesta para cada opción				
	Nunca	Rara vez	A veces	Muy a menudo	Siempre
02. ¿En los estudios de investigación se toleran prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	38	42	12	6	2
10. ¿Los participantes obtienen un mayor beneficio por ingresar a un protocolo de investigación del que obtendrían si no participaran en uno?	0	4	20	62	14
11. ¿Los participantes que ingresan a un protocolo conocen todos los pros y contras de su participación?	0	4	41	35	20
13. ¿Se toman medidas especiales cuando se enrola a pacientes vulnerables?	0	4	6	40	50
14. ¿Hay participantes que inician su intervención en un protocolo antes de haber firmado la forma de consentimiento informado?	14	58	20	8	0
15. ¿Los participantes firman la forma de consentimiento informado sin leerla?	23	25	33	19	0
16. ¿Los participantes firman la forma de consentimiento informado sin entender el estudio?	2	47	32	19	0
17. ¿Hay participantes que a lo largo del estudio no firman la forma de consentimiento informado?	62	32	6	0	0
18. ¿Con qué frecuencia la explicación que ofrecen los investigadores le permite a los posibles participantes entender el estudio al cual están siendo invitados?	0	4	20	65	10
26. ¿Los investigadores ocultan aquellas prácticas en las que ponen o han puesto en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	10	38	40	10	2
30. ¿Hay estudios en los que el personal del sitio otorga más importancia a la continuidad del protocolo que a la seguridad del participante?	18	48	30	4	0
35. ¿Los comités de ética protegen los derechos de los participantes?	0	8	36	46	10
37. ¿La relación personal entre los miembros del comité de ética y el investigador influye en los dictámenes del comité?	12	16	42	26	4
38. Cuando existe un conflicto de interés en la relación del investigador y el comité de ética, ¿el “no voto” evita el sesgo?	4	16	14	48	18
39. ¿COFEPRIS cumple con el rol de proteger los derechos de los participantes?	4	24	46	22	4
41. ¿El patrocinador tolera prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	44	28	28	0	0
42. ¿Hay estudios de investigación en los que el patrocinador otorga más importancia a la continuidad del protocolo que a la seguridad del participante?	22	44	24	10	0
43. ¿El monitoreo clínico ayuda a garantizar los derechos de los participantes?	0	0	2	54	44
44. ¿El monitoreo clínico ayuda a garantizar la validez de los datos?	0	0	2	52	46
45. ¿A través del monitoreo clínico es posible detectar las prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	2	0	0	54	44
46. ¿Hay monitores clínicos que encubren prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	14	55	20	10	0

**Tabla 3. Resumen de resultados para el segundo bloque de preguntas tipo Litker**

Reactivos	Porcentaje de respuesta otorgada a cada opción				
	Menor de 10 %	Entre 10 - 40 %	Entre 40-60 %	Entre 60- 90 %	Superior a 90 %
06. ¿En qué porcentaje se toman medidas cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	4	2	12	44	38
23. ¿En qué porcentaje los médicos que son investigadores principales están preparados para serlo?	2	18	22	44	14
24. ¿En qué porcentaje los investigadores principales entienden el estudio que dirigen?	0	16	26	32	26
25. ¿En qué porcentaje los investigadores, de forma deliberada, no se apegan al protocolo de investigación?	58	28	10	4	0
27. ¿En qué porcentaje, de forma deliberada, se incluyen participantes que no cumplen con los criterios de inclusión / exclusión?	66	30	4	0	0
28. ¿En qué porcentaje los investigadores que han incurrido en malas prácticas están interesados en mejorar su desempeño?	8	18	20	46	8
29. ¿Qué porcentaje de los investigadores principales se hacen responsables de las acciones de su equipo de trabajo?	6	16	18	44	16
31. ¿En qué porcentaje los sitios generan documentos fuente que no cumplen con el protocolo ni con las buenas prácticas?	14	40	26	18	2
32. ¿En qué porcentaje hay miembros del equipo de trabajo del sitio sin formación médica que realizan actividades que deben ser realizadas solo por médicos?	62	20	12	6	0
33. De entre los sucesos que tienen las características para ser catalogados como eventos adversos serios ¿qué porcentaje son reportados como tales de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y a las regulaciones locales e internacionales?	0	4	14	42	40
34. ¿Qué porcentaje de los investigadores reporta los eventos adversos serios de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y a las regulaciones locales e internacionales?	4	12	22	28	34
36. ¿En qué porcentaje hay protocolos en los que se inicien procedimientos en los participantes antes de la aprobación del comité de ética?	98	2	0	0	0
40. ¿En qué porcentaje hay protocolos en los que se inicien procedimientos en los participantes antes de la aprobación de COFEPRIS?	82	4	6	8	0

**Tabla 4. Resumen de resultados para el bloque de preguntas tipo Si/No**

Reactivos	Porcentaje de respuesta otorgada a cada opción	
	SI	NO
5. ¿Ha enfrentado algún caso en el que el participante haya perdido la vida y las causas aparentes sean las malas prácticas del personal del sitio?	6	94
47. ¿Ha monitoreado algún protocolo de investigación en el que se haya puesto en riesgo al participante?	32	68
47 a ¿El problema se resolvió?	94	0
48. ¿Ha monitoreado algún protocolo en el que se haya puesto en riesgo la validez de los datos?	50	50
48 a ¿El problema se resolvió?	84	16

**Tabla 5. Resumen de resultados para el tercer bloque de preguntas tipo Likter**

Reactivo	Porcentaje de respuesta otorgada a cada opción				
	Definitivamente si	Posiblemente Si	Tal vez	Posiblemente no	Definitivamente no
01. ¿La investigación clínica que desarrolla la industria farmacéutica en México tiene deficiencias éticas?	14	36	24	24	4
Reactivo	10 minutos o menos	Entre 11 y 30 minutos	Entre 31 y 45 minutos	Entre 46 y 60 minutos	Más de 60 minutos
19. ¿Aproximadamente cuánto tiempo ocupan los investigadores para explicar el estudio de investigación durante el proceso de consentimiento?	10	56	18	10	6
Reactivo	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Posiblemente	En desacuerdo	En total desacuerdo
49. ¿Usted estaría de acuerdo en que uno de sus familiares participe en un estudio de investigación clínica de la industria farmacéutica?	12	46	38	4	0

A continuación se presentan los resultados para el bloque de preguntas con respuestas de opción múltiple. La información que se muestra corresponde al número total de respuestas que cada opción recibió.

**Tabla 6. Resultados para el bloque de preguntas de opción múltiple**

OPCIÓN		NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO
<b>03. ¿Quién es responsable cuando existen deficiencias éticas en la conducción de los estudios clínicos?</b>		
1	La compañía farmacéutica	33
2	El monitor clínico	33
3	La empresa de investigación por contrato	21
4	El investigador	46
5	El equipo de trabajo del investigador	23
6	El comité de ética	37
7	El paciente	3
8	La institución en la que se desarrolla	8
9	COFEPRIS	18
<b>04. ¿A qué se deben las malas prácticas en la conducción de un protocolo de investigación?</b>		
1	Al desconocimiento de los lineamientos	29
2	A actos deliberados	5
3	A la falta de experiencia	36
4	A la sobrecarga de trabajo	42
5	Al descuido	20
6	A un equipo de trabajo sin preparación suficiente	29
7	A la poca organización del centro	30
8	Al bajo apego del participante	4
9	A un mal diseño del protocolo	16
10	A una mala capacitación del sitio	32
11	A un monitoreo deficiente	32

**Tabla 7. Resumen de resultados para el bloque de preguntas de opción múltiple**

<b>OPCIÓN</b>		<b>NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO</b>
<b>07. Cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos ¿Quién toma medidas para evitarlo?</b>		
1	El investigador principal	23
2	Los miembros del equipo de trabajo del centro	8
3	El monitor clínico	45
4	El gerente o jefe del estudio	31
5	El comité de ética	8
6	COFEPRIS	2
7	El patrocinador	36
8	La empresa de investigación por contrato	21
<b>08. ¿Qué medida (s) se toma (n) cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?</b>		
1	Cierre de sitio	29
2	Baja del investigador principal	11
3	Manipulación de los datos	2
4	Reentrenamiento del personal del sitio	45
5	Cambio de monitor clínico	7
6	Ninguna	0
<b>09. ¿Por qué los participantes se enrolan en un estudio de investigación?</b>		
1	Por los servicios médicos gratuitos	43
2	Porque se los solicita su médico	11
3	Para recibir tratamiento novedoso	15
4	Porque su tratamiento de referencia no está funcionando	25
5	Porque es su última esperanza	19
6	Porque la atención médica es mejor	24
7	Porque no tienen otra forma de acceder a un servicio de salud	25
8	Para contribuir al avance científico	14
9	Por desconocimiento	5

**Tabla 8. Resumen de resultados para el bloque de preguntas de opción múltiple**

<b>OPCIÓN</b>		<b>NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO</b>
<b>12. ¿A qué se debe la deserción o abandono de los participantes en la investigación clínica?</b>		
1	Al riesgo del estudio	8
2	A que el participante ya se siente bien	22
3	A la falta de compromiso del investigador hacia el estudio	13
4	A la negativa de los familiares	27
5	A la inexperiencia del personal del sitio	5
6	A la complejidad del estudio	14
7	A los efectos secundarios adversos	29
8	A una mala explicación del investigador	3
9	A cuestiones personales del participante	32
10	A que el participante no entendió	7
<b>20. ¿Quiénes firman como testigos con mayor frecuencia en la forma de consentimiento informado?</b>		
1	Familiares	48
2	Otros participantes	30
3	Personas totalmente ajenas al estudio	22
4	Empleados del sitio de investigación no relacionados al estudio (secretarias, enfermeras, conserjes)	24
5	Miembros del equipo de trabajo del centro	1
<b>21. ¿Cuál es el beneficio que los investigadores perciben del consentimiento informado?</b>		
1	Protección para el participante	18
2	Cumplimiento de la regulación	34
3	Protección para sí mismo	21
4	Más que un beneficio es un obstáculo	4
5	Protección para ambos	29
6	No hay beneficio	2
<b>22. ¿Por qué motivo los investigadores participan en la investigación clínica de la industria farmacéutica?</b>		
1	Retribución económica	48
2	Ganancia curricular	33
3	Interés científico	27
4	Tener/mantener relación con la industria	20
5	Búsqueda de beneficios para sus pacientes	35
6	Imposición institucional	2



Resumen de las preguntas para las que se comprobó estadísticamente una relación entre la respuesta y las experiencias del entrevistado.

**Tabla 9. Resumen de reactivos con relación Respuesta-Experiencia**

<b>Reactivo</b>	<b>Factor</b>	<b>Chi-Cuadrado</b>
Reactivo 24. ¿En qué porcentaje los investigadores principales entienden el estudio que dirigen?	<b>Número de estudios monitoreados</b>	<b>0.009</b>
Reactivo 37 ¿La relación personal entre los miembros del comité de ética y el investigador influye en los dictámenes del comité?	<b>Años de experiencia</b>	<b>0.018</b>

### III b. 2 Resultados extendidos.

Los a continuacion se presentan los resultados de forma individual, es decir pregunta por pregunta, en un orden logico de ideas. En el caso de los reactivos tipo litchert las tablas presentan además informacion estadistica obtenida a travez del tratamiento de los datos con el programa informatico SPSS.

#### i. Edad

**Tabla 10. Edades de los monitores clínicos entrevistados**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	27	3	6,0	6,1	6,1
	28	4	8,0	8,2	14,3
	29	5	10,0	10,2	24,5
	30	5	10,0	10,2	34,7
	31	6	12,0	12,2	46,9
	32	4	8,0	8,2	55,1
	33	4	8,0	8,2	63,3
	34	4	8,0	8,2	71,4
	35	5	10,0	10,2	81,6
	36	1	2,0	2,0	83,7
	38	2	4,0	4,1	87,8
	40	3	6,0	6,1	93,9
	42	1	2,0	2,0	95,9
	44	1	2,0	2,0	98,0
	49	1	2,0	2,0	100,0
	Total	49	98,0	100,0	
Perdidos		1	2,0		
<b>Total</b>		50	100,0		

ii. Género


**Tabla 11. Género**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Femenino	35	70,0	71,4	71,4
	Masculino	14	28,0	28,6	100,0
	Total	49	98,0	100,0	
Perdidos		1	2,0		
<b>Total</b>		50	100,0		

iii. Años de experiencia

**Tabla 12. Años de experiencia**

Años de experiencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
2	8	16,0	16,0
3	8	16,0	32,0
4	3	6,0	38,0
5	8	16,0	54,0
6	6	12,0	66,0
7	8	16,0	82,0
8	6	12,0	94,0
10	2	4,0	98,0
15	1	2,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	



iv. Número aproximado de estudios monitoreados

**Tabla 13. Número de estudios monitoreados**

	Número estudios	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	2	1	2,0	2,0	2,0
	3	4	8,0	8,2	10,2
	4	6	12,0	12,2	22,4
	5	4	8,0	8,2	30,6
	6	6	12,0	12,2	42,9
	7	1	2,0	2,0	44,9
	8	2	4,0	4,1	49,0
	9	1	2,0	2,0	51,0
	10	7	14,0	14,3	65,3
	12	3	6,0	6,1	71,4
	13	4	8,0	8,2	79,6
	14	1	2,0	2,0	81,6
	15	1	2,0	2,0	83,7
	16	1	2,0	2,0	85,7
	17	1	2,0	2,0	87,8
20	2	4,0	4,1	91,8	
25	2	4,0	4,1	95,9	
30	2	4,0	4,1	100,0	
	<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>98,0</b>	<b>100,0</b>	
Perdidos		1	2,0		
<b>Total</b>		<b>50</b>	<b>100,0</b>		

v. Licenciatura

**Tabla 14. Licenciatura**

Licenciatura		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	Biología	5	10,0	10,0
2	Medicina	5	10,0	20,0
3	QFB / QBP	22	44,0	64,0
4	Psicología	2	4,0	68,0
5	MVZ	1	2,0	70,0
6	IQ	1	2,0	72,0
7	Nutrición	1	2,0	74,0
8	Ingeniería Farmacéutica	1	2,0	76,0
9	Odontología	1	2,0	78,0
10	Q Alimentos/Tecnología en Alimentos	2	4,0	82,0
11	I. Bioquímica	2	4,0	86,0
12	Enfermería	1	2,0	88,0
13	Ciencias Farmacéuticas	1	2,0	90,0
14	Química	1	2,0	92,0
15	Administración	1	2,0	94,0
16	Restauración de Bienes Muebles	1	2,0	96,0
17	Actuaría	1	2,0	98,0
18	Sistemas computacionales	1	2,0	100,0
<b>Total</b>		50	100,0	

vi. Grado máximo de estudios

**Tabla 15. Grado máximo de estudios**

Grado máximo de estudios	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Maestría	11	22,0	22,0
Especialidad	5	10,0	32,0
Licenciatura	34	68,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

vii. Tipo de certificaciones

**Tabla 16. Certificaciones**

<b>Certificación</b>	<b>Frecuencia</b>
Internas	26
Nacionales	12
Internacionales	6
Sin certificación	8

viii. Tipo de compañía para la que labora

**Tabla 17. Tipo de compañía para la que laboran los CRA entrevistados**

<b>Compañía</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>CRO</b>	39	78,0	78,0
<b>Laboratorio Farmacéutico</b>	11	22,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

ix. Lugar de desarrollo de los estudios clínicos

**Tabla 18. Lugar de desarrollo de los estudios clínicos**

<b>Promedio de respuesta</b>	<b>IMSS</b>	<b>Institutos</b>	<b>Hospitales</b>	<b>HG SSA</b>	<b>Consultorios Privados</b>	<b>Sitios Especializados</b>	<b>Total</b>
<b>Porcentaje (%)</b>	7,5	5	10	2,5	45	30	100

### III b. 3 Reactivos

#### 1. Deficiencias éticas y/o Malas prácticas

**Tabla 19. Reactivo 01 ¿La investigación clínica que desarrolla la industria farmacéutica en México tiene deficiencias éticas?**

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Definitivamente Si	6	12,0	12,0
Posiblemente Si	18	36,0	48,0
Tal vez	12	24,0	72,0
Posiblemente No	12	24,0	96,0
Definitivamente No	2	4,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 20. Reactivo 02. ¿En los estudios de investigación se toleran prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?**

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	19	38,0	38,0
Rara vez	21	42,0	80,0
A veces	6	12,0	92,0
Muy a menudo	3	6,0	98,0
Siempre	1	2,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 21. Reactivo 03 ¿Quién es responsable cuando existen deficiencias éticas en la conducción de los estudios clínicos?**

OPCIÓN		NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO
1	La compañía farmacéutica	33
2	El monitor clínico	33
3	La empresa de investigación por contrato	21
4	El investigador	46
5	El equipo de trabajo del investigador	23
6	El comité de ética	37
7	El paciente	3
8	La institución en la que se desarrolla	8
9	COFEPRIS	18

**Tabla 22. Reactivo 04 ¿A qué se deben las malas prácticas en la conducción de un protocolo de investigación?**

OPCIÓN		NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO
1	Al desconocimiento de los lineamientos	29
2	A actos deliberados	5
3	A la falta de experiencia	36
4	A la sobrecarga de trabajo	42
5	Al descuido	20
6	A un equipo de trabajo sin preparación suficiente	29
7	A la poca organización del centro	30
8	Al bajo apego del participante	4
9	A un mal diseño del protocolo	16
10	A una mala capacitación del sitio	32
11	A un monitoreo deficiente	32



**Tabla 23. Reactivo 05. ¿Ha enfrentado algún caso en el que el participante haya perdido la vida y las causas aparentes sean las malas prácticas del personal del sitio?**

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Si	3	6,0	6,0
No	47	94,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 24. Reactivo 06. ¿En qué porcentaje se toman medidas cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?**

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	2	4,0	4,0
entre 10 - 40 %	1	2,0	6,0
entre 40 - 60 %	6	12,0	18,0
entre 60 - 90 %	22	44,0	62,0
Superior a 90 %	19	38,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 25. Reactivo 07. Cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos, ¿Quién toma medidas para evitarlo?**

OPCIÓN		NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO
1	El investigador principal	23
2	Los miembros del equipo de trabajo del centro	8
3	El monitor clínico	45
4	El gerente o jefe del estudio	31
5	El comité de ética	8
6	COFEPRIS	2
7	El patrocinador	36
8	La empresa de investigación por contrato	21

**Tabla 26. Reactivo 08. ¿Qué medida (s) se toma (n) cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?**

OPCIÓN		NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO
<b>08. ¿Qué medida (s) se toma (n) cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?</b>		
1	Cierre de sitio	29
2	Baja del investigador principal	11
3	Manipulación de los datos	2
4	Reentrenamiento del personal del sitio	45
5	Cambio de monitor clínico	7
6	Ninguna	0

## 2 Participantes

**Tabla 27. Reactivo 09. ¿Por qué los participantes se enrolan en un estudio de investigación?**

OPCIÓN		NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO
1	Por los servicios médicos gratuitos	43
2	Porque se los solicita su médico	11
3	Para recibir tratamiento novedoso	15
4	Porque su tratamiento de referencia no está funcionando	25
5	Porque es su última esperanza	19
6	Porque la atención médica es mejor	24
7	Porque no tienen otra forma de acceder a un servicio de salud	25
8	Para contribuir al avance científico	14
9	Por desconocimiento	5

**Tabla 28. Reactivo 10. ¿Los participantes obtienen un mayor beneficio por ingresar a un protocolo de investigación del que obtendrían si no participaran en uno?**

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>Nunca</b>	0	0,0	0,0
<b>Rara vez</b>	2	4,0	4,0
<b>A veces</b>	10	20,0	24,0
<b>Muy a menudo</b>	31	62,0	86,0
<b>Siempre</b>	7	14,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 29. Reactivo 11. ¿Los participantes que ingresan a un protocolo conocen todos los pros y contras de su participación?**

Respuestas		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Nunca	0	0,0	0,0	0,0
	Rara vez	2	4,0	4,1	4,1
	A veces	20	40,0	40,8	44,9
	Muy a menudo	17	34,0	34,7	79,6
	Siempre	10	20,0	20,4	100,0
	Total	49	98,0	100,0	
Perdidos		1	2,0		
Total		50	100,0		

**Tabla 30. Reactivo 12. ¿A qué se debe la deserción o abandono de los participantes en la investigación clínica?**

OPCIÓN		NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO
<b>12. ¿A qué se debe la deserción o abandono de los participantes en la investigación clínica?</b>		
1	Al riesgo del estudio	8
2	A que el participante ya se siente bien	22
3	A la falta de compromiso del investigador hacia el estudio	13
4	A la negativa de los familiares	27
5	A la inexperiencia del personal del sitio	5
6	A la complejidad del estudio	14
7	A los efectos secundarios adversos	29
8	A una mala explicación del investigador	13
9	A cuestiones personales del participante	32
10	A que el participante no entendió	7

**Tabla 31. Reactivo 13 ¿Se toman medidas especiales cuando se enrola a pacientes vulnerables?**

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>Nunca</b>	0	0,0	0,0
<b>Rara vez</b>	2	4,0	4,0
<b>A veces</b>	3	6,0	10,0
<b>Muy a menudo</b>	20	40,0	50,0
<b>Siempre</b>	25	50,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

### 3 Consentimiento informado

**Tabla 32. Reactivo 14. ¿Hay participantes que inician su intervención en un protocolo antes de haber firmado la forma de consentimiento informado?**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>Nunca</b>	7	14,0	14,0
<b>Rara vez</b>	29	58,0	72,0
<b>A veces</b>	10	20,0	92,0
<b>Muy a menudo</b>	4	8,0	100,0
<b>Siempre</b>	0	0,0	0,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 33. Reactivo 15 ¿Los participantes firman la forma de consentimiento informado sin leerla?**

Respuestas		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<b>Nunca</b>	11	22,0	22,9	22,9
	<b>Rara vez</b>	12	24,0	25,0	47,9
	<b>A veces</b>	16	32,0	33,3	81,3
	<b>Muy a menudo</b>	9	18,0	18,8	100,0
	<b>Siempre</b>	0	0,0	0,0	0,0
	<b>Total</b>	48	96,0	100,0	
Perdidos		2	4,0		
<b>Total</b>		50	100,0		

**Tabla 34. Reactivo 16. ¿Los participantes firman la forma de consentimiento informado sin entender el estudio?**

Respuestas		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Nunca	1	2,0	2,1	2,1
	Rara vez	22	44,0	46,8	48,9
	A veces	15	30,0	31,9	80,9
	Muy a menudo	9	18,0	19,1	100,0
	Siempre	0	0,0	0,0	0,0
	<b>Total</b>	47	94,0	100,0	
Perdidos		3	6,0		
<b>Total</b>		50	100,0		

**Tabla 35. Reactivo 17. ¿Hay participantes que a lo largo del estudio no firman la forma de consentimiento informado?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	31	62,0	62,0
Rara vez	16	32,0	94,0
A veces	3	6,0	100,0
Muy a menudo	0	0,0	0,0
Siempre	0	0,0	0,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 36. Reactivo 18. ¿Con qué frecuencia la explicación que ofrecen los investigadores le permite a los posibles participantes entender el estudio al cual están siendo invitados?**

Respuestas		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Nunca	0	0,0	0,0	0,0
	Rara vez	2	4,0	4,1	4,1
	A veces	10	20,0	20,4	24,5
	Muy a menudo	32	64,0	65,3	89,8
	Siempre	5	10,0	10,2	100,0
	Total	49	98,0	100,0	
Perdidos		1	2,0		
Total		50	100,0		

**Tabla 37. Reactivo 19. ¿Aproximadamente cuánto tiempo ocupan los investigadores para explicar el estudio de investigación durante el proceso de consentimiento?**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	10 min. o menos	5	10,0	10,0	10,0
	Entre 11 y 30 minutos	28	56,0	56,0	66,0
	Entre 31 y 45 minutos	9	18,0	18,0	84,0
	Entre 46 y 60 minutos	5	10,0	10,0	94,0
	Más de 60 minutos	3	6,0	6,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

**Tabla 38. Reactivo 20. ¿Quiénes firman como testigos con mayor frecuencia en la forma de consentimiento informado?**

OPCIÓN		NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO
1	Familiares	48
2	Otros participantes	30
3	Personas totalmente ajenas al estudio	22
4	Empleados del sitio de investigación no relacionados al estudio (secretarias, enfermeras, conserjes)	24
5	Miembros del equipo de trabajo del centro	1

**Tabla 39. Reactivo 21. ¿Cuál es el beneficio que los investigadores perciben del consentimiento informado?**

OPCIÓN		NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO
1	Protección para el participante	18
2	Cumplimiento de la regulación	34
3	Protección para sí mismo	21
4	Más que un beneficio es un obstáculo	4
5	Protección para ambos	29
6	No hay beneficio	2

#### 4 Investigadores y su equipo de trabajo

**Tabla 40. Reactivo 22. ¿Por qué motivo los investigadores participan en la investigación clínica de la industria farmacéutica?**

OPCIÓN		NÚMERO DE RESPUESTAS OBTENIDO
1	Retribución económica	48
2	Ganancia curricular	33
3	Interés científico	27
4	Tener/mantener relación con la industria	20
5	Búsqueda de beneficios para sus pacientes	35
6	Imposición institucional	2

**Tabla 41. Reactivo 23. ¿En qué porcentaje los médicos que son investigadores principales están preparados para serlo?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	1	2,0	2,0
entre 10 - 40 %	9	18,0	20,0
entre 40 - 60 %	11	22,0	42,0
entre 60 - 90 %	22	44,0	86,0
Superior a 90 %	7	14,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	



**Tabla 42. Reactivo 24. ¿En qué porcentaje los investigadores principales entienden el estudio que dirigen?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	0	0,0	0,0
entre 10 - 40 %	8	16,0	16,0
entre 40 - 60 %	13	26,0	42,0
entre 60 - 90 %	16	32,0	74,0
Superior a 90 %	13	26,0	100,0
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>	

**Tabla 43. Reactivo 25. ¿En qué porcentaje los investigadores, de forma deliberada, no se apegan al protocolo de investigación?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	29	58,0	58,0
entre 10 - 40 %	14	28,0	86,0
entre 40 - 60 %	5	10,0	96,0
entre 60 - 90 %	2	4,0	100,0
Superior a 90 %	0	0,0	0,0
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>	

**Tabla 44. Reactivo 26. ¿Los investigadores ocultan aquellas prácticas en las que ponen o han puesto en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	5	10,0	10,0
Rara vez	19	38,0	48,0
A veces	20	40,0	88,0
Muy a menudo	5	10,0	98,0
Siempre	1	2,0	100,0
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>	

**Tabla 45. Reactivo 27. ¿En qué porcentaje, de forma deliberada, se incluyen participantes que no cumplen con los criterios de inclusión / exclusión?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	33	66,0	66,0
entre 10 - 40 %	15	30,0	96,0
entre 40 - 60 %	2	4,0	100,0
entre 60 - 90 %	0	0,0	0,0
Superior a 90 %	0	0,0	0,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 46. Reactivo 28. ¿En qué porcentaje los investigadores que han incurrido en malas prácticas están interesados en mejorar su desempeño?**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	4	8,0	8,0
entre 10 - 40 %	9	18,0	26,0
entre 40 - 60 %	10	20,0	46,0
entre 60 - 90 %	23	46,0	92,0
Superior a 90 %	4	8,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 47. Reactivo 29. ¿Qué porcentaje de los investigadores principales se hacen responsables de las acciones de su equipo de trabajo?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	3	6,0	6,0
entre 10 - 40 %	8	16,0	22,0
entre 40 - 60 %	9	18,0	40,0
entre 60 - 90 %	22	44,0	84,0
Superior a 90 %	8	16,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 48. Reactivo 30. ¿Hay estudios en los que el personal del sitio otorga más importancia a la continuidad del protocolo que a la seguridad del participante?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	9	18,0	18,0
Rara vez	24	48,0	66,0
A veces	15	30,0	96,0
Muy a menudo	2	4,0	100,0
Siempre	0	0,0	0,0
Total	50	100,0	

**Tabla 49. Reactivo 31. ¿En qué porcentaje los sitios generan documentos fuente que no cumplen con el protocolo ni con las buenas prácticas?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	7	14,0	14,0
entre 10 - 40 %	20	40,0	54,0
entre 40 - 60 %	13	26,0	80,0
entre 60 - 90 %	9	18,0	98,0
Superior a 90 %	1	2,0	100,0
Total	50	100,0	

**Tabla 50. Reactivo 32 ¿En qué porcentaje hay miembros del equipo de trabajo del sitio sin formación médica que realizan actividades que deben ser realizadas solo por médicos?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	31	62,0	62,0
entre 10 - 40 %	10	20,0	82,0
entre 40 - 60 %	6	12,0	94,0
entre 60 - 90 %	3	6,0	100,0
Siempre	0	0,0	0,0
Total	50	100,0	

**Tabla 51. Reactivo 33. De entre los sucesos que tienen las características para ser catalogados como eventos adversos serios ¿qué porcentaje son reportados como tales de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y a las regulaciones locales e internacionales?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	0	0,0	0,0
entre 10 - 40 %	2	4,0	4,0
entre 40 - 60 %	7	14,0	18,0
entre 60 - 90 %	21	42,0	60,0
Superior a 90 %	20	40,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 52. Reactivo 34. ¿Qué porcentaje de los investigadores reporta los eventos adversos serios de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y a las regulaciones locales e internacionales?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	2	4,0	4,0
entre 10 - 40 %	6	12,0	16,0
entre 40 - 60 %	11	22,0	38,0
entre 60 - 90 %	14	28,0	66,0
Superior a 90 %	17	34,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

## 6 Comité de ética.

**Tabla 53. Reactivo 35 ¿Los comités de ética protegen los derechos de los participantes?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Nunca	0	0,0	0,0	0,0
Rara vez	4	8,0	8,0	8,0
A veces	18	36,0	36,0	44,0
Muy a menudo	23	46,0	46,0	90,0
Siempre	5	10,0	10,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	100,0	

**Tabla 54. Reactivo 36 ¿En qué porcentaje hay protocolos en los que se inicien procedimientos en los participantes antes de la aprobación del comité de ética?**

Respuestas		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Menor de 10%	48	96,0	98,0	98,0
	entre 40 - 60 %	1	2,0	2,0	100,0
	entre 40 - 60 %	0	0,0	0,0	100,0
	entre 60 - 90 %	0	0,0	0,0	100,0
	Superior a 90 %	0	0,0	0,0	100,0
	<b>Total</b>	49	98,0	100,0	
Perdidos		1	2,0		
<b>Total</b>		50	100,0		

**Tabla 55. Reactivo 37 ¿La relación personal entre los miembros del comité de ética y el investigador influye en los dictámenes del comité?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	6	12,0	12,0
Rara vez	8	16,0	28,0
A veces	21	42,0	70,0
Muy a menudo	13	26,0	96,0
Siempre	2	4,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

**Tabla 56. Reactivo 38 Cuando existe un conflicto de interés en la relación del investigador y el comité de ética, ¿el “no voto” evita el sesgo?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	2	4,0	4,0
Rara vez	8	16,0	20,0
A veces	7	14,0	34,0
Muy a menudo	24	48,0	82,0
Siempre	9	18,0	100,0
<b>Total</b>	50	100,0	

## 7 COFEPRIS

**Tabla 57. Reactivo 39 ¿COFEPRIS cumple con el rol de proteger los derechos de los participantes?**

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	2	4,0	4,0
Rara vez	12	24,0	28,0
A veces	23	46,0	74,0
Muy a menudo	11	22,0	96,0
Siempre	2	4,0	100,0
Total	50	100,0	

**Tabla 58. Reactivo 40. ¿En qué porcentaje hay protocolos en los que se inicien procedimientos en los participantes antes de la aprobación de COFEPRIS?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor de 10%	41	82,0	82,0
entre 10 - 40 %	2	4,0	86,0
entre 40 - 60 %	3	6,0	92,0
entre 60 - 90 %	4	8,0	100,0
Superior a 90 %	0	0,0	0,0
Total	50	100,0	

## 7 Patrocinador

**Tabla 59. Reactivo 41. ¿El patrocinador tolera prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	22	44,0	44,0
Rara vez	14	28,0	72,0
A veces	14	28,0	100,0
Muy a menudo	0	0,0	0,0
Siempre	0	0,0	0,0
Total	50	100,0	

**Tabla 60. Reactivo 42. ¿Hay estudios de investigación en los que el patrocinador otorga más importancia a la continuidad del protocolo que a la seguridad del participante?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	11	22,0	22,0
Rara vez	22	44,0	66,0
A veces	12	24,0	90,0
Muy a menudo	5	10,0	100,0
Siempre	0	0,0	0,0
Total	50	100,0	



## 8 Monitores clínicos

**Tabla 61. Reactivo 43. ¿El monitoreo clínico ayuda a garantizar los derechos de los participantes?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	0	0,0	0,0
Rara vez	0	0,0	0,0
A veces	1	2,0	2,0
Muy a menudo	27	54,0	56,0
Siempre	22	44,0	100,0
Total	50	100,0	

**Tabla 62. Reactivo 44. ¿El monitoreo clínico ayuda a garantizar la validez de los datos?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	0	0,0	0,0
Rara vez	0	0,0	0,0
A veces	1	2,0	2,0
Muy a menudo	26	52,0	54,0
Siempre	23	46,0	100,0
Total	50	100,0	

**Tabla 63. Reactivo 45. ¿A través del monitoreo clínico es posible detectar las prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nunca	1	2,0	2,0
Rara vez	0	0,0	0,0
A veces	0	0,0	0,0
Muy a menudo	27	54,0	56,0
Siempre	22	44,0	100,0
Total	50	100,0	

**Tabla 64. Reactivo 46. ¿Hay monitores clínicos que encubren prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?**

Respuestas		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Nunca	7	14,0	14,3	14,3
	Rara vez	27	54,0	55,1	69,4
	A veces	10	20,0	20,4	89,8
	Muy a menudo	5	10,0	10,2	100,0
	Siempre	0	0,0	0,0	0,0
	Total	49	98,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	2,0		
Total		50	100,0		

**Tabla 65. Reactivo 47. ¿Ha monitoreado algún protocolo de investigación en el que se haya puesto en riesgo al participante?**

Respuestas		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	16	32,0	32,0	32,0
	No	34	68,0	68,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

**Tabla 66. Reactivo 47 a ¿El problema se resolvió?**

Respuestas		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	15	93.8	100,0	100,0
	No	0	0	0	100,0
	Total	15	93.8	100,0	
Perdidos		1	6.2		
Total		16	100,0		

**Tabla 67. Reactivo 48. ¿Ha monitoreado algún protocolo en el que se haya puesto en riesgo la validez de los datos?**

Respuestas		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	25	50,0	50,0	50,0
	No	25	50,0	50,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

**Tabla 68. Reactivo 48 a ¿El problema se resolvió?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
si	21	80,8	80,8
no	4	19,2	100,0
Total	25	100,0	

**Tabla 69. Reactivo 49. ¿Usted estaría de acuerdo en que uno de sus familiares participe en un estudio de investigación clínica de la industria farmacéutica?**

Respuestas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Totalmente De Acuerdo	6	12,0	12,0
De Acuerdo	23	46,0	58,0
Posiblemente	19	38,0	96,0
En Desacuerdo	2	4,0	100,0
En total desacuerdo	0	0,0	0,0
Total	50	100,0	

### III b. 4 Resultados del análisis de dependencia de variables.

En las siguientes tablas se presentan sola los cruces de variables en los que se comprobó una relación entre alguna de las preguntas tipo Litket y la experiencia, factor representado por los años de experiencia y el número de estudio monitoreados.

Con el fin de aumentar el poder estadístico, para este análisis se emplearon los datos colapsados, de tal forma que para los reactivos tipo Litker la información se condensa en tres columnas como se describe en la metodología; mientras que cada una las variables de experiencia (años de experiencia y número de estudios monitoreados) se dividieron en dos grupos equitativos colocando en uno a los monitores más experimentados y en el otro a los menos experimentados.

Para cada cruce se muestran dos tablas la primera corresponde a la tabla de contingencia, en ella aparecen las variables seleccionadas. La segunda corresponde a la prueba de Chi-cuadrado de Pearson y aparecen los resultados de las pruebas, valor del Chi-cuadrado, grados de libertad (gl) y el valor de significación (Sig.).

El nivel de confianza considerado es del 95 %, por lo que el valor de alfa es de 0.05. Por lo tanto, un valor de chi-cuadrado menor a 0.05 indica que las variables están relacionadas.

## 1 Reactivos tipo Litker

**Tabla 70. Datos de contingencia. Reactivo 24 contra el número de estudios monitoreados**

Reactivo 24. ¿En qué porcentaje los investigadores principales entienden el estudio que dirigen?				
Número de estudios monitoreados	Menor de 40 %	Entre 40-60 %	Mayor de 60%	Total
9 estudios o menos	8	6	11	25
10 estudios o más	0	7	17	24
<b>Total</b>	8	13	28	49

**Tabla 71. Pruebas de chi-cuadrado. Reactivo 24 contra el número de estudios monitoreados**

	Valor	GI	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.346 <sup>a</sup>	2	0.009
Razón de verosimilitudes	12.443	2	0.002
Asociación lineal por lineal	7.308	1	0.007
N de casos válidos	49		

**Tabla 72. Datos de contingencia. Reactivo 37 contra años de experiencia**

Reactivo 37 ¿La relación personal entre los miembros del comité de ética y el investigador influye en los dictámenes del comité?				
Años de experiencia	Nunca/ Poco	A veces	Siempre / A menudo	Total
Menor o igual a 5 años	11	12	4	27
Más de 5 años	3	9	11	23
<b>Total</b>	14	21	15	50

**Tabla 73. Pruebas de chi-cuadrado. Reactivo 37 contra años de experiencia**

	Valor	GI	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.998 <sup>a</sup>	2	0.018
Razón de verosimilitudes	8.367	2	0.015
Asociación lineal por lineal	7.74	1	0.005
N de casos válidos	50		

### III c. DISCUSIÓN

La presente investigación involucro a una población muy específica y de difícil acceso, por lo que vale la pena hacer dos precisiones antes de dar inicio al análisis de los resultados.

- Las 50 entrevistas validas que componen la presente investigación representan un porcentaje importante del total de la población sí se considera que en nuestro país no hay más de 500 monitores clínicos. Esta cantidad se ha estimado empíricamente y no representa un dato oficial.

Es difícil estimar el número de monitores clínicos que trabajan para empresas pequeñas con plantillas de uno o dos empleados y de aquellos que monitorean por su cuenta (freelance); tampoco es sencillo calcular cuántos aún laboran para empresas farmacéuticas pues como se comentó previamente hoy en día se prefiere contar con los servicios de una CRO.

Lo que sí se sabe es que la mayoría de los estudios en México es conducida por alguna de las CRO internacionales más importantes y en este sentido es posible calcular en 200 los monitores que laboran para las siete CRO más grandes, lo que es un excelente punto de partida para proponer la cifra de 500.

### III c. 1 Perfil demográfico del monitor clínico

Se trata de una población principalmente femenina (70%), lo cual quizá se debe a que las características de sus tareas exigen atención a los detalles e incluso desarrollo de actividades de tipo multitarea, atributos que generalmente se desarrollan mejor en personas del sexo femenino <sup>25, 26</sup>.

Son un grupo de personas jóvenes en el que más del 80 % tiene 35 años o menos, lo cual significa que quienes ahora son monitores clínicos, lo serán por varios años más e incluso algunos ocuparan cargos directivos en el área; plasmando así su forma de trabajo y ética profesional a toda esta generación.

Dos terceras partes de la población entrevistada están distribuida en solo tres carreras QFB/QBP, Medicina y Biología; el resto se divide en otras licenciaturas del ámbito científico y del área de la salud como Nutrición, Psicología, Enfermería, Química, etc. Sin embargo, llama la atención que un 8 % de los entrevistados no tiene una formación en estas áreas, como lo solicita las buenas prácticas clínicas. Los protocolos de investigación están contruidos sobre bases médico/científicas por lo que contar con una licenciatura afín, facilita la comprensión de los procesos e incluso permite mantener una actitud crítica a lo largo del estudio, pues se cuenta con los elementos para evaluar la información generada.

Los monitores clínicos son un grupo de profesionales bien preparados, incluso más allá de la licenciatura, pues además de recibir capacitación constante, acreditar certificaciones o manejar varios idiomas, al menos un 30 % posee una maestría o una especialidad.

El monitor clínico es uno de los agentes con más información respecto al desarrollo de los estudios de investigación, pues a lo largo de su trayectoria un monitor puede supervisar muchos protocolos de diferentes características y faces, de hecho de acuerdo a los datos obtenidos tan solo las seis personas con más experiencia han monitoreado alrededor de 150 estudios. Este gran manejo de información hace que este grupo de profesionales sea importante para entender mejor la actualidad de la investigación clínica en nuestro país.

Esta población desarrolla sus actividades principalmente en consultorios privados y centros de investigación especializados. Lo cual, como se ha mencionado se debe a dos factores, por un lado a que el proceso para llevar a cabo un estudio en una de las grandes instituciones del país es muy complicado e incluso poco atractivo para los investigadores que deben compartir los beneficios con la institución. Y por otro lado porque los consultorios y sitios especializados entienden las necesidades del patrocinador y se adaptan a estas.

### III c. 2 Estatus de la investigación clínica en México. Visión del monitor clínico

Al pensar en investigación clínica y específicamente en la experimentación en seres humanos por parte de las grandes compañías para el diseño de fármacos, generalmente se piensa en un ambiente de abusos para el participante, procesos maleables a favor de la empresa, datos y resultados maquillados o susceptibles de serlo, entre otras conductas cuestionables. Por lo que en este trabajo se busca la opinión en este sentido de los monitores clínicos como agentes directamente implicados; Al respecto al menos el 50 % de los entrevistados considera que las deficiencias éticas existen y suceden más o menos a menudo (Reactivo 01).

Los monitores clínicos reconocen que en la conducción de los estudios clínicos hay actividades alejadas del protocolo, de los lineamientos locales o internacionales o bien acciones que de alguna forma afectan al participante o la validez de los datos. Aunque coinciden en que de acuerdo al pensamiento ético y la normatividad, dichas prácticas no son toleradas (Reactivo 02); de hecho una enorme mayoría de quienes colaboraron en la encuesta concuerdan en que siempre o muy a menudo se toman medidas cuando se detectan practicas reiteradas que ponen en riesgo al paciente o a los datos (Reactivo 06). Además la información obtenida permite confirmar que más del 80 % de los problemas detectados se resuelven favorablemente (Reactivo 47a y 48a).

Vale la pena enfatizar que en muchos sentidos, quien patrocina el estudio constituye también un agente implicado en la disminución de las deficiencias éticas, ya que es uno de los más interesados en que la conducción del protocolo se realice con respeto



a los participantes y de acuerdo a la normatividad. Al patrocinador de ninguna forma le conviene un estudio con datos dudosos o cercano a recibir sanciones por alguno de los diferentes organismos reguladores, pues su prestigio e inversiones están de por medio.

A pesar de la labor que cumple en este sentido el patrocinador y del trabajo de los comités de ética, de COFEPRIS, de las entidades internacionales y en general de todos los agentes relacionados con la promoción de las buenas prácticas en el desarrollo de la investigación clínica aún queda mucho por hacer, como lo demuestran los datos obtenidos por la presente investigación. Al menos la mitad de los entrevistados se ha enfrentado a un estudio en el que se ha arriesgado la validez de los datos; uno de cada tres ha monitoreado un protocolo en el que se ha puesto en riesgo al participante (Reactivo 47 y 48) y más crítico aún, 3 de los monitores consultados se ha enfrentado a algún caso en que el participante perdió la vida aparentemente por las malas prácticas del sitio (Reactivo 05).

Por todo lo anterior, resulta muy importante conocer mejor el impacto y las consecuencias de las malas prácticas en la investigación clínica; por lo que a continuación se muestra un análisis de las causas que las originan, los implicados en su aparición y las medidas que se toman para evitarlas, de acuerdo al punto de vista de los monitores clínicos consultados. Dicho análisis se ha dividido en los 6 grandes tópicos que conforma el espectro de la presente investigación: “investigador principal”, “comité de ética y COFEPRIS”, “patrocinadores”, “monitores clínicos”, “participantes” y “consentimiento informado”

### III c. 2.1 Investigador principal

El Investigador es visto, por los entrevistados, como el principal responsable de las malas prácticas acontecidas en su sitio de investigación (Reactivo 03). Lo que tiene sentido al tomar en cuenta que por definición debe contar con el perfil adecuado para asumir la responsabilidad de la conducción del estudio, y tiene la obligación de conocer las regulaciones y el protocolo; además es el investigador quien trata al participante e instrumenta en él los procedimientos indicados en el protocolo.

De entre las causas que pueden dar origen a las malas prácticas por parte de los investigadores podemos mencionar los “actos deliberados”, es decir cuando de forma premeditada se toma una decisión que va en contra de los lineamientos o del protocolo y que afecta la correcta generación de datos o la integridad del paciente, por ejemplo cuando se miente, como al ajustar la información recabada. En este sentido el 60 % de los entrevistados considera que es muy bajo o inexistente el número de malas prácticas producto de actos deliberados cometidos por los investigadores, lo que si bien es positivo, también permite ver que otro 40 % considera que esta causa es más común de lo que se puede esperar y permitir.

Los actos deliberados que generan malas prácticas son indeseables no solo por las consecuencias que pueden acarrear, sino también porque son difíciles de detectar, por lo que un investigador podría cometerlas durante mucho tiempo. Ello representa una señal de alerta que debe empujar a nuestro país a instrumentar medidas para evitar este tipo de conductas y para que quien las cometa sea detectado y sancionado debidamente. Al respecto vale la pena decir que México a diferencia de otras naciones como Estados Unidos <sup>27</sup>, no cuenta con una lista oficial de investigadores que han cometido fraude, instrumento que sería de gran valía para el desarrollo de la investigación clínica en nuestro país.

Un ejemplo de un acto consciente en contra del protocolo, de las buenas prácticas clínicas y de la integridad de los participantes que se comete o se cometía a menudo es el de incluir durante el enrolamiento a sujetos que no cumplen con los criterios de inclusión /exclusión, ya que algunas veces (depende del contrato y de los acuerdos con el patrocinador) se obtiene un beneficio económico mayor a mayor número de personas captadas aún si algunas luego de los primeros monitoreos no permanecen en el estudio. Con los datos recabados se puede observar que esto ya no sucede o sucede muy poco, quizá debido a que se tiene bien ubicada dicha práctica y se toman precauciones para evitarla (Reactivo 27).

En general los entrevistados concuerdan en que la causa más importante para el surgimiento de las deficiencias éticas es la “sobrecarga de trabajo de los

investigadores”, ya sea por estar al frente de más estudios de los que pueden dirigir o por no combinar adecuadamente diversas actividades profesionales (Reactivo 04).

Cuando un especialista se convierte en Investigador principal debe cumplir cabalmente con todos los parámetros establecidos en el protocolo además de realizar un registro detallado de todas las actividades relacionadas con la investigación clínica, dar aviso de todas situaciones de relevancia tanto al patrocinador como a los comités de ética, es decir deben cumplir y acatar condiciones que no son habituales en la práctica médica normal. Es por ello que la poca experiencia de los investigadores al frente de ensayos clínicos es otro motivo que se señala como origen de las malas prácticas. (Reactivo 4). De hecho ante un centro de investigación sin experiencia o con un breve historial en investigación clínica se debe mantener una estrecha vigilancia con el propósito de minimizar la generación errores y malas prácticas.

Entre mayor sea la complejidad de un estudio, es decir, entre más procesos a cumplir y mayor información a recopilar, será mayor el nivel de organización que el investigador y su equipo de trabajo deban tener, por lo que es lógico que la desorganización de un sitio de investigación sea vista también como un factor de importancia para la generación de malas prácticas (Reactivo 4).

Independientemente de cual sea el origen de las deficiencias éticas, es muy importante mencionar que el 90 % de los monitores piensa que en mayor o menor medida los investigadores ocultan aquellas prácticas en las que ponen o han puesto en riesgo la seguridad del participante o la validez de los datos (Reactivo 26). Es un problema que quizá se da por el temor a no obtener los datos esperados y a no cumplir con los tiempos límite comprometidos, algo que haría ver su sitio de investigación como ineficiente, poniendo en riesgo su relación con el patrocinador y los beneficios (económicos, por ejemplo) que esta trae. Es por ello que si bien los investigadores están o podrían estar dispuestos a encubrir las deficiencias éticas, también se encuentran muy interesados en mejorar su desempeño (Reactivo 28).

Vale la pena decir que si bien los especialistas que están al frentes de ensayos clínicos empeñan su prestigio e invierten una gran cantidad de tiempo para dar un

seguimiento adecuado a cada paso del protocolo, también es cierto que cuentan con buenos motivos para ser investigadores principales; al respecto gracias a los datos recabados se puede apreciar que la retribución económica es su principal motivación seguida por su preocupación por los pacientes/participantes (Reactivo 22); Esto se entiende ya que colaborando en la investigación clínica pueden obtenerse ingresos por encima de los que se obtienen en otras áreas; pues como se ha mencionado antes con propósito de asegurar datos viables en tiempo y forma, con un alto apego a las regulaciones y con la menor cantidad posible de errores, los patrocinadores invierten una gran cantidad de recursos.

La selección que realiza el patrocinador para elegir a un investigador y su centro es de gran importancia, por lo que se deben considerar factores como, los recursos con los que cuenta o las características de su equipo de trabajo además lo descrito en las buenas prácticas clínicas (formación académica, el adiestramiento, acceso a la población blanco y la experiencia en el área de estudio). Otro aspecto de importancia es sí el investigador cuenta o no con experiencia en investigación clínica, es decir, si ha tenido a su cargo previamente otros estudios, ya que esto significa celeridad en la obtención de datos, un número reducido de errores y un trato adecuado para el participante.

Para la selección de un investigador principal a veces es más importante tomar en cuenta su disposición para hacerse cargo de los procesos del estudio, que su buen dominio del área en investigación. En ocasiones los patrocinadores eligen como investigadores principales a los líderes de opinión en el ámbito del ensayo, aún si no poseen experiencia en investigación clínica o si tienen una agenda saturada; ya que la mención de su nombre será valiosa en un artículo futuro. Sin embargo, esto generalmente significa más tiempo de capacitación, una mayor vigilancia e inevitablemente más errores.

Los monitores reconocen que la mayoría de los especialistas al frente de los estudios de investigación, tienen las características necesarias para ser “investigador principal” (Reactivo 23). En este sentido el 54 % de los entrevistados consideran que los

investigadores principales entienden bien el estudio que dirigen (Reactivo 24), opinión que se generaliza a medida que se gana experiencia (Tabla 70) pues son principalmente los monitores con menos estudios monitoreados quienes más desconfían de las aptitudes de quien está al frente del proyecto. Por lo descrito previamente, se puede deducir que las malas actuaciones de los investigadores se deben más a la falta de interés que a una formación deficiente o a la carencia de conocimiento.

Es importante mencionar que el hecho de que todas las actividades que se llevan a cabo en el centro de investigación estén bajo la responsabilidad de los investigadores principales no significa que necesariamente sean ellos quienes generan las malas prácticas. En este sentido, al menos un tercio de los entrevistados están de acuerdo en que hay miembros del equipo de trabajo que con el propósito de evitar que el protocolo se detenga descuidan los derechos de los participantes o la validez de los datos (Reactivo 30). Vale la pena señalar que es labor del monitor detectar estas faltas y notificarlas de inmediato al investigador principal para que tome las medidas correspondientes.

Un problema recurrente en los sitios de investigación es la obtención de documentación adecuada, de hecho el 86 % de los entrevistados creen que en mayor o menor medida esta se genera inapropiadamente (Reactivo 31). Una cuidadosa producción de datos no sirve de nada si no son registrados adecuadamente. Hoy en día las plantillas electrónicas disminuyen el tiempo de documentación y la generación de errores.

La responsabilidad final de la correcta documentación recae en el investigador, no obstante en realidad se trata de una labor en conjunto con su equipo de trabajo; es importante decir que la forma en la que los documentos son producidos describe en mucho el trabajo y el nivel de organización con que se maneja el sitio. Comúnmente este tipo de problemas se soluciona ofreciendo más capacitación.

Existen procesos que por su trascendencia son especialmente vigilados por todas las instancias encargadas de salvaguardar la integridad de los participantes, tal es el

caso de los eventos adversos serios (AES o SAE por su voz en inglés) cuya documentación es imprescindible. A este respecto vale la pena comentar que la aparición de los SAE, no solo puede deberse al riesgo inminente de la investigación, sino también a un mal funcionamiento del centro y debido a que su registro implica una buena inversión de tiempo, podría pensarse que se evita su notificación, sin embargo los entrevistados opinan que una vez reconocidos los SAE se registran en tiempo y forma (Reactivos 33 y 34); En mucho porque su apropiada documentación no solo habla del trabajo de los sitios, sino también de la eficiencia del monitoreo.

Por último es importante mencionar que aunque el investigador principal es el responsable de lo que suceda en el sitio del que está a cargo, desde el punto de vista de los monitores rara vez es él quien toma las medidas pertinentes para evitar las malas prácticas (Reactivo 07); lo que en mucho revela la dependencia de los sitios a la constante revisión por parte del patrocinador.

### III c. 2. 2 Comité de ética

El comité de ética es la segunda entidad con más responsabilidad en cuanto a las deficiencias éticas presentes en la investigación desde el punto de vista de los monitores céntricos (Reactivo 03). Lo cual tiene sentido al considerar que es el comité quien posee el alto compromiso moral de evaluar el protocolo de investigación, sus procedimientos, riesgos y beneficios, así como de proponer mejoras (cuando se requiera) antes de la participación de cualquier persona. De hecho aunque cerca de la mitad de los entrevistados considera que el comité hace su trabajo, solo el 10 % cree que cumple íntegramente con su principal labor de proteger a los participantes (Reactivo 35).

Un punto a destacar es que debido a que los miembros del comité de ética y el investigador principal generalmente pertenecen a la misma área o institución es común que exista una relación cercana que podría interferir positiva o negativamente en la aprobación del protocolo independientemente de si este cumple o no con las características necesarias. Al respecto (Reactivo 37) es posible observar que si bien solo el 28 % de los entrevistados considera que esto nunca ocurre u ocurre poco, en

realidad la opinión se encuentra dividida. También es cierto que en este caso la percepción cambia con los años de experiencia, pues como se puede apreciar la mayoría de los monitores que consideran que la relación personal afecta los dictámenes, son los monitores de mayor experiencia (Tabla 72). Esto quizá se deba a que en efecto el veredicto comúnmente no se ve afectado, pero con el paso del tiempo es más probable haberse topado con algún caso, por lo que su apreciación cambia.

En este sentido y tal vez contrario a lo que podría pensarse el 66 % de los monitores piensa que siempre o muy a menudo es suficiente que el miembro que se encuentra en un conflicto de interés se abstenga de votar “*no voto*” (Reactivo 38).

Por otro lado es importante mencionar que los comités de ética no tienen un sistema para realizar inspecciones a los estudios en curso, por lo que las revisiones se hacen solo a través de los resúmenes que reciben de los propios centros, con lo que no puede actuar de forma expedita y normalmente para cuando posee la información, los problemas se han resuelto. De hecho los comités no son vistos por los entrevistados como agentes que tomen medidas para evitar las prácticas reiteradas (Reactivo 07).

### III c. 2. 3 COFEPRIS

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) como ya se ha mencionado es la representante del ministerio de salud (Secretaría de Salud para nuestro país) en los temas relacionados a la investigación clínica por lo que tiene la responsabilidad de realizar la revisión institucional de todos los estudios realizados en el país, para evaluar el impacto que pueden tener en la población. Aunque no fue considerada entre los agentes con mayor responsabilidad ante el surgimiento de las malas prácticas por los entrevistados, vale la pena hacer una breve revisión de su labor.

Las regulaciones en México referentes a la investigación clínica en general son buenas, sin embargo el órgano encargado de vigilar que sean cumplidas tiene un largo camino que recorrer. COFEPRIS necesita de mucho trabajo interno y mayor movilidad para cumplir con su objetivo de proteger a los participantes, pues actualmente se trata de una institución lejana al desarrollo de los estudios. Por ejemplo hasta tiempos muy recientes era muy raro que COFEPRIS realizara revisiones en los centros de investigación y/o auditorias, e incluso aún hoy en nuestro país es más común que sea la FDA quien las realice.

En mucho la labor de esta comisión federal es más burocrática que de supervisión y se basa en registrar y otorgar un permiso institucional luego de revisar que se cuenta con todos los requisitos necesarios para llevar a cabo el estudio. Mientras que la supervisión de los ensayos se realiza solicitando un resumen de todo lo acontecido durante su desarrollo una vez que este ha concluido, aún si su duración es de varios años (a menos que exista un SAE, que debe reportarse en un plazo no mayor a 15 días).<sup>28</sup>

Las opiniones recolectadas acerca de la labor de COFEPRIS como garante de los derechos del participante están muy divididas, entre quienes creen que cumple su labor y quienes opinan lo contrario (Reactivo 39). Tal vez esta división se da porque estrictamente hablando COFEPRIS hace lo que está descrito que debe hacer (solicitar



y revisar documentos) pero eso es menos de lo que se espera que un ministerio de salud deba hacer respecto a la investigación en seres humanos.

Por otro lado para entender su labor es relevante considerar que de acuerdo a los datos del Reactivo 07 prácticamente nadie considera que COFEPRIS sea un agente que tome medidas cuando hay prácticas que ponen en riesgo a los participantes.

Es interesante que bajo la percepción de los monitores clínicos los estudio de investigación prácticamente nunca inician procedimientos en los participantes antes de ser debidamente aprobados por el Comité de ética y COFEPRIS (Reactivo 36 y 40), lo cual es una buena práctica que se logra más por la estrecha vigilancia y coordinación del patrocinador y el monitor clínico, que por el propósito del investigador de seguir cabalmente con las regulaciones.

### III c. 2. 4 Patrocinador

El patrocinador es quien ha diseñado cada procedimiento y quien debe aportar todo lo necesario para su instrumentación; es quien financia y quien tiene los derechos de la nueva molécula y toda la información a su alrededor. Ante tal responsabilidad no es raro que entre la población general sea el visto como el principal responsable de las deficiencias éticas en la conducción de los estudios clínicos. Sin embargo, para los entrevistados tanto el patrocinador como los monitores clínicos ocupan el tercer lugar, de acuerdo a la información aportada por el Reactivo 03.

Se ha comentado que los patrocinadores están muy interesados en proteger la integridad de los participantes, porque es lo correcto y porque en muchos sentidos le conviene que así suceda, de hecho de acuerdo a los datos recabados el patrocinador es uno de los principales agentes que toma medidas para eliminar las malas prácticas una vez que son detectadas (Reactivo 07).

No obstante, ante la gran inversión de capital y recursos humanos por parte del patrocinador, se podría pensar que obtener los datos necesarios para promover una nueva molécula, le resulta más importante que la seguridad del sujeto de investigación.

Al respecto la mayoría de los entrevistados considera que esto no pasa o sucede muy poco, sin embargo aproximadamente el 25 % de los consultados piensa que es algo que podría ocurrir algunas veces, lo que si bien es un porcentaje bajo representa una señal de alarma pues a pesar de todos los controles internos y externos, esta posibilidad sigue estando presente (Reactivo 41 y 42).

En este sentido es muy importante mencionar que faltar a algún parámetro descrito en el protocolo no necesariamente constituye una acción negligente o falta de ética, pues no se establece una restricción o criterio para luego intentar ajustarlo arbitrariamente. En ocasiones es necesario valorar si es posible aceptar excepciones. En especial cuando estas no impactan el poder estadístico o los objetivos principales del estudio. Por ejemplo se podría permitir la participación de un sujeto con paraplejia por lesión en la medula en un estudio inmunológico, ya que su padecimiento no interfiere con el ensayo, aun si su condición pone en entredicho algún criterio de Inclusión/exclusión (verbigracia, criterio de exclusión: enfermedad crónica, enfermedad congénita –cualquier tipo de inmunodeficiencia p ej., neuroreumatitis, reacciones alérgicas- infección aguda fiebre).

### III c. 2. 5 Monitores clínicos

Los monitores clínicos tienen responsabilidades que pueden extenderse en muchos ámbitos, aunque deben cumplir actividades específicas. El que se cumplan o no dichas tareas dieron origen a algunos de los reactivos de esta investigación, como el asegurarse de que el consentimiento informado sea obtenido previo a la participación del sujeto o el que todos los participantes reúnan los criterios de inclusión/exclusión. Por lo que la respuesta de los entrevistados describe al mismo tiempo la ocurrencia de malas prácticas y el cómo son vistas y enfrentadas por el monitoreo; si una mala práctica prevalece durante el estudio o bien es recurrente, en gran medida es responsabilidad del monitor.

Lo anterior significa que la función de los monitores clínicos es detectar las malas prácticas, aminorar sus consecuencias, evitar que sigan ocurriendo y/o prevenirlas cuando sea posible. Es decir que salvo por algunas excepciones que se comentarán

más adelante, el monitor clínico no es tanto responsable de la aparición de las malas prácticas, como si de su identificación.

Los monitores clínicos saben que su trabajo es muy importante tanto para proteger a los pacientes como para garantizar la validez de los datos. Por lo que reconocen que un mal monitoreo no solo no sirve de nada, sino que contribuye de forma importante a la existencia de deficiencias éticas. De hecho un monitoreo deficiente es visto como una de las tres principales causas de las malas prácticas en la conducción de un protocolo de investigación (Reactivo 04).

En este sentido vale la pena mencionar que sí el monitor clínico pasa por alto, tolera u oculta algunas malas prácticas, pone en riesgo al participante, a los datos generados y al protocolo mismo. Al respecto si bien el 50 % de los entrevistados considera que rara vez los monitores encubren malas prácticas, solo el 14 % está seguro de que esto nunca ocurre (Reactivo 46).

Es cierto que puede tratarse de eventos de bajo impacto que no debieron suceder pero que al ser detectados a tiempo no afectan al participante o a los datos, no obstante al encubrirlas se está faltando a la ética profesional y a todo el entorno regulatorio. Por otro lado se puede tratar de faltas graves que podrían poner en entredicho los resultados del protocolo, la utilidad del monitoreo e incluso la investigación clínica en general.

Otra importante fuente de muchas de las malas prácticas que tiene que ver directamente con la labor de monitor clínico es la oportuna capacitación del investigador y de su equipo de trabajo, ya que es parte del monitoreo impartirla o supervisarla. Sin ella, quienes intervienen en el ensayo no contarán con los elementos necesarios para la aplicación de todos los procedimientos. Vale la pena decir que la capacitación debe ser contemplada por el patrocinador durante el diseño del protocolo por lo que de hecho es una responsabilidad compartida. Una mala capacitación, deficiente o tardía, es otra de las principales causas de las malas prácticas (Reactivo 04) convirtiendo a la “re-capacitación” en la principal medida correctiva ante un centro que genera muchas malas prácticas (Reactivo 8).

Como es posible observar, la importancia del monitoreo es tal que al ser llevado incorrectamente impacta al estudio en diferentes sentidos; sin embargo, conducido apropiadamente constituye una buena parte de la solución, porque son ellos los primeros en tomar medidas correctivas ante el hallazgo de malas prácticas (Reactivo 07). De hecho visto como medida de seguridad es un común que los patrocinadores aumenten la intensidad del monitoreo en los sitios que presentan más problemas. Al respecto los entrevistados casi de forma unánime consideran que gracias a su labor siempre o muy a menudo se detectan las malas prácticas, con lo que se beneficia a los participantes y se asegura la validez de los datos (Reactivo 43, 44 y 45).

Por otro lado, explorando la percepción de los entrevistados más allá de plano profesional se preguntó si estarían de acuerdo en que uno de sus familiares participe en un estudio de investigación. Al respecto el 58% de los entrevistados estaría de acuerdo, un 38 % no estaría seguro de si es o no una buena idea y un 8 % preferiría que no (Reactivo 49). Lo cual muestra que la mayoría de los monitores tiene una opinión positiva de la investigación clínica que se desarrolla en nuestro país.

Las discrepancias tal vez se deben a que en general los monitores clínicos confían plenamente en que su trabajo hace la diferencia aportando certeza y seguridad, pero se mantienen con recelo de la labor de todos los demás involucrados. También es cierto que el monitor clínico y su círculo cercano no se encuentran en la misma indefensión económica que muchas de las personas que deciden participar en un ensayo clínico.

Es muy importante decir que la labor del monitor es detectar las malas prácticas más que prevenirlas, es decir un sitio podría cometer muchas faltas al protocolo que gracias al monitoreo se pueden corregir. Sin embargo, corregidas o no, dichas faltas fueron cometidas. Es por ello que como muchas voces sugieren que el monitoreo debe ajustarse para convertirse también en un proceso preventivo.<sup>29</sup>

Se dice que en las condiciones actuales el monitoreo se basa en una obsesión por el detalle que impide ver una imagen completa de lo que ocurre durante el desarrollo del estudio. Por lo que de acuerdo a cada caso el monitor debe además de presentar el

historial de errores, faltas e incongruencias, diseñar un plan con las medidas preventivas que eviten la aparición de problemas.

### III c. 2. 6 Participantes

La labor del monitor gira alrededor del sujeto de investigación, a pesar de nunca tener trato directo con él, por lo que resulta interesante conocer la percepción de este profesional a cerca de quien es el núcleo de la investigación clínica, “el participante”.

Si un participante no sigue las instrucciones, llena mal su diario o consume de forma irregular el producto en investigación pone en riesgo su salud y afecta significativamente la recolección de los datos. No obstante el monitor clínico reconoce que es labor del investigador y su equipo de trabajo explicar la importancia de cada proceso e implementar las medidas pertinentes para incrementar el apego al producto. Es decir para el monitor queda claro que el sujeto de investigación no produce las malas prácticas, las padece (Reactivos 03 y 04).

De entre las cuatro causas que más influyen para que una persona decida enrolarse en un ensayo clínico de acuerdo a los consultados, tres se refieren a aspectos económicos y de seguridad social, como la gratuidad de los servicios, el acceso a una mejor atención y a la imposibilidad de acceder a algún tipo de servicio de salud (Reactivo 09). Esto sugiere que la mayoría de los participantes pertenece a una población económicamente vulnerable, que no están en busca tanto de participar en la investigación, sino de la atención médica que de otra forma no tendrían.

Comúnmente en un estudio de investigación se realizan todo tipo de pruebas médicas y de laboratorio, se emplean instrumentos de vanguardia y se ofrece atención preferencial. Con lo que se garantiza que se obtendrá la mayor cantidad de datos posible, que serán precisos y confiables; y por otro lado con esto las empresas internacionales evitan caer en el doble estándar al desarrollar el ensayo en las mismas condiciones en las que se llevaría a cabo en un país desarrollado.<sup>30</sup>

Participar en un estudio de investigación, representa también una opción más de tratamiento que se vuelve particularmente importante cuando el procedimiento de referencia no está funcionando (Reactivo 09).

Lo anterior indica que a pesar del riesgo muchos participantes obtienen un mayor beneficio por ingresar a un protocolo de investigación del que obtendrían con su tratamiento de referencia, aseveración que es compartida por los entrevistados (Reactivo 10).

Vale la pena comentar que solo el 20 % de los monitores está convencido de que los participantes conocen cabalmente los riesgos y beneficios de su participación (Reactivo 11); lo que sugiere que a pesar de que los sujetos tienen claro que su tratamiento se basa en un producto nuevo, no dimensionan del todo las implicaciones que esto conlleva.

Luego de conocer que impulsa a una persona a enrolarse en un ensayo, resulta interesante saber que la orilla a dejarlo. Al respecto se pueden presentar dos situaciones; el “abandono” que se da cuando el participante deja el protocolo luego de haberlo informado al investigador principal; y la “deserción” que es cuando el sujeto sale sin dar ninguna explicación, ni aviso. Por mucho es preferible la primera situación pues se puede obtener la información precisa de que originó la salida, con lo que se pueden tomar las consideraciones necesarias, como en caso de deberse a efectos secundarios indeseables. Es importante recordar que el participante tiene el derecho de apartarse del estudio cuando lo crea conveniente.

El abandono o la deserción son fenómenos que de hecho están contemplados en el diseño de protocolo, aunque son indeseables, pues afectan el tamaño de muestra y con ello el poder estadístico; por lo que en la medida de lo posible deben ser evitados.

En este sentido, de acuerdo a los monitores clínicos la “negativa de los familiares” de los sujetos para que permanezcan en la investigación, así como la aparición de “efectos secundarios” son los dos principales motivos que originan los abandonos y deserciones de un estudio (Reactivo 12). Ambos aspectos sugieren una gran

incertidumbre/miedo del participante y de su círculo cercano, y develan que existe mucha desinformación a cerca de la investigación en seres humanos.

El participante a pesar de disfrutar de la comodidad que aporta el servicio médico de la investigación clínica, sabe que está siendo utilizado para probar un producto nuevo, lo que genera un entorno de desconfianza y un estado de alerta, por lo que ante cualquier signo extraño (aún si no representa peligro) se opta por dejar el estudio.

La periodicidad de las visitas y las características de la población son aspecto que se deben tomar en cuenta para reducir la cantidad de abandonos y deserciones. Ya que si se debe acudir al centro de investigación con demasiada frecuencia o por mucho tiempo se corre el riesgo de que el participante pierda el interés. Consideraciones como la lejanía del sitio o los bajos ingresos son también muy importantes pues dificultan el transporte, en este sentido vale la pena mencionar que los adultos mayores generalmente no viajan solos, con lo que su traslado se obstaculiza aún más.

La migración es otro aspecto que debe ser tomado en cuenta como un motivo para alejarse de los ensayos clínicos, en especial en los estudios realizados en el interior de la república. Ya que es común que la gente cambio de domicilio generalmente por trabajo.

### III c. 2. 7 Consentimiento informado

El consentimiento informado sigue siendo el pilar sobre el que descansan muchos de los derechos del participante, por lo que de entre los aspectos que el monitor clínico debe tomar en cuenta, el consentimiento es uno de los más importantes.

El monitor clínico previo a la sesión de consentimiento debe asegurarse de que investigador principal y/o el agente designado para consentir conoce bien el protocolo y sus implicaciones y que posee todos los elementos para hacerlo correctamente. Una vez iniciado el enrolamiento, es prioridad para el monitor hacer una supervisión cercana de las formas de consentimiento para verificar que la documentación del proceso se haya efectuado de forma adecuada.

Debido a esta vigilancia estrecha que se tienen acerca de la toma de consentimiento es raro que una persona inicie su participación sin antes haber sido consentido apropiadamente e incluso más extraño que alguien no firme la forma de consentimiento a lo largo del estudio (Reactivo 14, 17).

Es cierto que el monitor clínico no se encuentra presente durante la sesión de consentimiento; sin embargo, a través de observar la manera en la que se generan los documentos y de los errores cometidos tanto en el llenado de la forma de consentimiento como en otros documentos, es posible que se pueda hacer una idea general del grado de conocimiento y de la percepción que tiene el participante en torno al estudio.

Respecto a las características de la explicación que ofrecen los investigadores durante sesión de consentimiento, el 75 % de los entrevistados considera que es suficiente para entender el estudio (Reactivo 18). Sin embargo, al menos el 20 % de los monitores concuerda en que es frecuente que no se entiende, ni se lee el consentimiento que se firma (Reactivo 15 y 16), lo que constituye un porcentaje alto si consideramos la importancia de este proceso. Si el participante no entiende el estudio al que ha ingresado tampoco no puede ejercer su autonomía, ni exigir sus derechos por lo que se vuelve vulnerable, aún si a su alrededor hay buenas intenciones. Por esto, es muy importante concientizar a los investigadores para que se aseguren de que a los participantes les queda claro cada aspecto del estudio.

Aunque el tiempo no es determinante para valorar si la sesión de consentimiento cumplió o no con su objetivo, llama la atención que 60 % de los entrevistados indique que su duración no va más allá de los 30 minutos, e incluso hay quien piensa que esta se lleva a cabo en no más de 10 minutos (Reactivo 18).

El tiempo invertido puede depender de distintos factores, como la complejidad del estudio o el grado de conocimiento que posea el paciente acerca de su padecimiento. Por ejemplo, es común que los enfermos crónicos conozcan mucho de su enfermedad, facilitando la explicación. También es probable que la sesión de consentimiento sea la culminación de una serie de charlas acerca del estudio.



El verdadero problema se da cuando el especialista en su calidad de experto y con una actitud paternalista induce la participación del sujeto, sin dar una explicación suficientemente clara, atropellando así su autonomía.

En este sentido vale la pena conocer que significa para el investigador el consentimiento informado. Desde el punto de vista de los entrevistados, el principal beneficio que perciben los investigadores es el cumplimiento de la regulación y en segundo plano es visto como un instrumento de protección tanto para el investigador como para el participante (Reactivo 21).

Es preocupante que el consentimiento informado sea visto como un mero requisito o documento probatorio, en lugar de tener un lugar preponderante como garante de los derechos del sujeto de investigación. No darle el valor ético al consentimiento significa trivializar un proceso diseñado para el cuidado del participante. Sin embargo independientemente del estatus con que sea designado si es llevado bajo la normatividad correspondiente, ofreciendo los elementos necesarios para la correcta comprensión del estudio, puede cubrir su objetivo primordial.

## 11. CONCLUSIÓN

De acuerdo a la información aportada por esta investigación, es posible concluir que en el desarrollo de los estudios de investigación de la industria farmacéutica existen deficiencias de carácter ético, pero en general son indeseables y que el patrocinador es uno de los agentes más interesados en evitarlas y en proteger a los participantes.

Los datos recabados indican que algunas de las principales causas que originan malas prácticas o deficiencias éticas son la sobrecarga de trabajo del investigador principal, la desorganización de su sitio de investigación, una mala capacitación y la falta de experiencia del investigador al frente de otros ensayos clínicos. Pocas veces se deben a actos deliberados del investigador o del patrocinador. Una vez detectadas pueden ser detenidas y corregidas ofreciendo más y mejor capacitación al investigador y a su equipo de trabajo.

Sin importar que el monitor clínico sea un empleado del patrocinador su principal objetivo es “verificar que los derechos y el bienestar de los seres humanos que participan en el investigación estén protegidos” por lo que el punto de vista de estos profesionales es valioso y su posición estratégica debe ser aprovechada para conocer mejor la investigación de nuestro país y para establecer planes de prevención que eviten el surgimiento de malas prácticas.

Es indispensable la creación de bases de datos claras con la información de los estudios que se llevan a cabo en nuestro país, de los sitios y de los investigadores que los conducen, además de aquellos investigadores que han incurrido en fraude. Lo anterior con el fin de hacer más claro y seguro el proceso.

Todos los implicados en el desarrollo de la investigación clínica buscan evitar y solucionar las malas prácticas o deficiencia éticas. Sin embargo, se corre el riesgo de que el respeto a los derechos de los participantes se dé solo en un sentido técnico buscando cumplir con los lineamientos, en lugar de basarse en la reflexión ética. Por lo que es indispensable que los organismos involucrados como los comités, la CONBIOETICA y COFEPRIS generen acciones que promuevan el pensamiento bioético en aquellos agentes que todos los días toman decisiones de carácter ético, como lo patrocinadores y específicamente los monitores clínicos.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### Referencias.

1. Pons JMV. Procedimiento experimental, innovador y establecido. Ética y ciencia en la introducción de la tecnología médica. Gac Sanit. 2003 Sep- Oct;17 (5).
2. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1) ICH Harmonised Tripartite Guideline, (1996).
3. ACUERDO por el que se emiten las disposiciones generales para la Integración y funcionamiento de los comités de ética en Investigación y se establecen las unidades hospitalarias que deben contar con ellos, de conformidad con los criterios establecidos por la Comisión Nacional de Bioética, Diario Oficial de la Federación. (31 de Octubre de 2012).
4. Pérez-Tamayo R, Lisker R, Tapia R. La construcción de la bioética, textos de la bioética, volumen I. México: Fondo de Cultura Económica; 2007
5. Heckel GN. Manual del módulo V. Los aspectos bioéticos y de regulación externa de la investigación. Diplomado sobre monitoreo de estudios clínicos. México: Facultad de Medicina UNAM; 2007.
6. Farrell SE. Principles of Pharmacology workbook. Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer Business; .2008. p. 177.
7. Alarcón SD, Fuente JR, Arellano VA. Fundamentos de la investigación clínica. 2ª ed. México: Siglo XXI Editores S. A. de C. V. y Universidad Nacional Autónoma de México; 2005
8. Sánchez MB, Fernández MT. En investigación biomédica un olvido histórico, la persona. ARS Medica Revista de Estudios Médico Humanísticos. 2000; 9(9).
9. Schuklenk U. International research ethics guidelines under threat: a full-scale attack on the CIOMS Guidelines and the Declaration of Helsinki is currently underway. Issues Med Ethics. 1999 Jul-Sep;7 (3):97-8.
10. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. . N Engl J Med 1997; 337(12):853-7.

11. Casas ML. Los derechos de los pacientes según la cláusula 30 de la Declaración de Helsinki 6. En: VII Conferencia Magistral en Bioética. Centro Nacional de Bioética del Hospital Juárez del Centro; 28 Octubre 2010.
12. Abu-Zidan FM, Rizk DEE. Research in developing countries: Problems and solutions. *Internat Urogynecol J.* 2005; 16:174-6.
13. Castellanos MA, Chiprut R. Clinical research in Mexico: An overview. *Appl Clini Trials.* 2002.
14. Páez R. Justicia distributiva en la investigación internacional en seres humanos [Tesis doctoral]. Mexico: UNAM, Bioética; 2009.
15. Macklin R. Double standards in medical research in developing countries. Estados Unidos: Cambridge; 2004.
16. Vargas-Parada L, Kawa S, Salazar A, Mazón JJ, Flisser A. Informed consent in clinical research at a general hospital in Mexico: Opinions of the investigators. *Dev World Bioeth.* 2006; 6 (1):41-51.
17. Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring, FDA Guidance for Industry. (2013).
18. Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring, EMA/269011/2013, Compliance and Inspection. (2013).
19. Fay MF. Risk-Based monitoring across six dimensions. *J Clini Res Best Pract.* 2013; 9(1):1-3.
20. Rosenberg M. Adaptive monitoring: Risk-Based Monitoring and beyond. *Journal of Clinical Research Best Practices.* 2013; 9(9) 1-8.
21. Torche F. The practical implementation of Risk-Based Monitoring. *Appl Clini Trials.* 1 Agosto 2013; 1-3.
22. Elliott C. Pharma goes to the laundry *Hastings Cent Rep* 2004; 34(5):18-23.
23. Delépine N. Essais cliniques: sommes-nous tous devenus des cobayes de l'industrie pharmaceutique? *Atlántico, Francia.* 15 de julio 2014
24. Thomas K, Schmidt MS. Glaxo Agrees to Pay \$3 Billion in Fraud Settlement. *The New York Times, Estados Unidos.* 02 Julio 2012.
25. Pinker, S., Spelke, E. The science of gender and science, Pinker vs. Spelke, Debate. *Edge Debate, Harvard University, Mind Brain Behavior Initiative;* 2005.

26. Stoet G. O'Connor D. Conner M. Laws K. Are women better than men at multi-tasking? BMC Psychology. 2013; 1 (18) 1-10.
27. FDA Debarment List (Drug Product Applications), FDA (Revisada 30 de Octubre de 2014 en <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/FDADebarmentList/ucm2005408.htm>).
28. Guía de farmacovigilancia en investigación clínica, COFEPRIS (Revisada 28 de Octubre de 2014 file:///C:/Users/PC942011/Desktop/Downloads/GUIA%2018-12-2013.pdf).
29. Goldfarb N. Are site monitoring and data cleaning a waste of time?. J Clini Res Best Pract 2006; 2 (11) 1-9.
30. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), (2002).

## Literatura Consultada

Álvarez AR, Weber PR, (comps.). Textos de bioética volumen II. México: Fondo de Cultura Económica; 2009.

Álvarez RA, Ribero WP. El desafío de la bioética. Textos de bioética volumen II. México: Fondo de Cultura Económica; 2009.

Andanda P. Module two: Informed consent. Dev World Bioeth. 2005; 5(1).

Ángeles-Llerenas AR, Wirtz V, Lara-Álvarez CF. The role and responsibilities of witnesses in the informed consent process. Dev World Bioeth. 2007.

Arco SD. Llega la píldora de la fusión. El País, España. 22 Marzo 2009.

Baron J. Against bioethics. Massachusetts, London: The MIT Press, Cambridge; 2006.

Benatar SR. Reflections and recommendations on research ethics in developing countries. Soc Sci Med. 2002; 54:1131-41.

Brody H. Medicine's ethical responsibility for health care reform - The top five list N Engl J Med. 2010:383-5.

Constenla T. Cobaya en África, humano en Europa. El País, España. 06 Abril 2008.

Dhai A. Module five: Implementation of ethics review. Dev World Bioeth. 2005; 5(1).

Edejer TT-T. North-south research partnerships: The ethics of carrying out research in developing countries. BMJ. 1999; 319:438-41.

Edwards SJL. Research participation and the right to withdraw. Bioethics. 2005; 19(2):112-9.

Ezekiel EJ, Grady C. Four paradigms of clinical research and research oversight. Camb Q Healthc Ethics. 2007; 16:82-96.

Fitchett JR. Ethical considerations of clinical trials in the developing world. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009; 103:756-60.

- Fracapani CM. Bioética. Sus instituciones. Argentina: Editorial Lumen; 1999.
- Franklin G, Werthermer A. Facing up to paternalism in research Ethics. Hastings Cent Rep. 2007; 37 (3):24-34.
- Goldemberg J. What is the role of science in developing countries? Science. 1998; 279:1140-1.
- Howard B. Medicine's ethical responsibility for health care reform -the top five list. N Engl J Med. 2010: 362-4.
- Jansen LA, Wall S. Paternalism and fairness in clinical research. Bioethics. 2009; 23(3):172- 82.
- Jill A. Fisher. Medical Research for Hire. The Political Economy of Pharmaceutical Clinical Trials. Estados Unidos: Rutgers University Press; 2009.
- Kitching M, Stevens AJ, Forman L. Views regarding physician-assisted suicide: A study of medical professionals at various points in their training. Clin Ethics. 2008; 3(1):27-33.
- Korieth K, Anderson A. INC Research, PPD, inVentiv named top CROs. Center Watch Monthly 20(5):1-5.
- Korieth K, Anderson A. Sites worldwide rate PPD, Kendle, ICON top CROs. Center Watch Monthly 18(5):1-6.
- Llerena A, Cobaleda J, Martínez C, Jo Benítez. Interethnic differences in drug metabolism: Influence of genetic and environmental factor son debrisoquine hydroxylation phenotype. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1996; 21(2) 129-38.
- Llerena-Ruiz A. Curso: Investigación clínica-experimental en farmacogenética. Facultad de Química. UNAM; 22-26 de Marzo de 2010.
- Lott JP. Module Three: Vulnerable/special participant populations. Dev World Bioeth. 2005; 5(1).
- Lynn JA, Wall S. Paternalism and fairness in clinical research. Bioethics. 2009; 23(3).

- Menikoff J. Toward a general theory of research ethics. *Hastings Cent Rep.* 2007; 37(3):3.
- Miller Fg, Wertherimer A. Facing up to paternalism in research ethics. *Hastings Cent Rep.* 2007; 37(3):24-34.
- Moynihan R, Doran E, Henry D. Disease mongering is now part of the global health debate. *PLoS Med* 2008 May 27; 5(5) 106.
- Novoa H, Peniche MF. Manual de ética y regulación en investigación clínica. México: AMEIFAC, Gernika; 2003
- Novoa HG. Manual del módulo V. Los aspectos bioéticos y de regulación externa de la investigación. México: Diplomado sobre Monitoreo de Estudios Clínicos. Facultad de Medicina UNAM; 2007.
- Páez R. Pautas bioéticas. La industria farmacéutica entre la ciencia y el mercado. México: Fondo de cultura económica, UNAM; 2014.
- Páez R, Alba EGd. International research and just sharing of benefits in Mexico. *Dev World Bioeth.* 2008.
- Paz O. El laberinto de la soledad. 3ª Ed. ed. México: Fondo de Cultura Económica; 2004.
- Pérez-Tamayo R. La investigación médica en seres humanos. *Medicina Universitaria* 2008; 10(41):255-64.
- Sampedro J. Vendo enfermedades a la carta. Y remedios. *El País*, España. 09 Octubre 2008.
- Samtani S, Jadue M, I. JPB. Cómo enfrenta el hinduismo un dilema ético-clínico. *Rev Méd Chile.* 2009; 137:1511-5.
- Schneider B, Schüklenk U. Module six: Special issues. *Dev World Bioeth.* 2005; 5(1).
- Schuklenk U. Introduction to research ethics. *Dev World Bioeth.* 2005; 5(1).
- Schuklenk U. Editorial. *Dev World Bioeth.* 2005; 5(1).



Schuklenk U. Module one: Introduction to research ethics. *Dev World Bioeth.* 2005; 5(1).

Selgelid MJ. Module four: Standards of care and clinical trials. *Dev World Bioeth.* 2005; 5(1).

Selman M, Pérez-Padilla R, Pardo A. Problems encountered in high-level research in developing countries. *CHEST.* 1998; 114(2):610-3.

Tan-Torres T. North-South research partnerships: The ethics of carrying out research in developing countries. *BMJ.* 1999; 319:438-41.

Woodin KE, Schneider JC. *The CRA's guide to monitoring clinical research.* Estados Unidos: Tomson - Centerwatch; 2003.

## **Referencias electrónicas**

Center Watch. The global source for clinical trials information

<http://www.centerwatch.com>

Clinicaltrials.gov

<http://clinicaltrials.gov/>

Código de Núremberg

<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html>

Consenso de Bogotá. Consenso latinoamericano en ética de la investigación en seres humanos, Noviembre de 2010

[http://www.unesco.org/uy/shs/red-bioetica/fileadmin/shs/redbioetica/revista\\_2/Aportes.pdf](http://www.unesco.org/uy/shs/red-bioetica/fileadmin/shs/redbioetica/revista_2/Aportes.pdf)

Declaración de Helsinki

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

Declaración universal sobre bioética y derechos humanos 2005 UNESCO

<http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180s.pdf>

Derechos de los participantes de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud

<http://www.who.int/genomics/public/patientrights/en/>

Guía de CIOMS (The Council for International Organizations and Medical Sciences)

[http://www.fhi.org/training/fr/retc/pdf\\_files/cioms.pdf](http://www.fhi.org/training/fr/retc/pdf_files/cioms.pdf)

<http://www.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>

ICH- GCP

<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>

Ley General de Salud

<http://www.cddhcu.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>

Reglamento a la Ley General de Salud

<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmcsaeps.html>

## **13. ANEXOS**

## Anexo I

**Instrumento. Versión impresa para su aplicación**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MAESTRÍA CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DISCIPLINA, BIOÉTICA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

ANÁLISIS BIOÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE DESARROLLA LA  
INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO



# CUESTIONARIO PARA EXPLORAR LA PERSPECTIVA DEL MONITOR CLÍNICO ACERCA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE DESARROLLA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO

**Investigador: Gabriel Martínez**

**Asesores: Dra. Asunción Álvarez del Rio y Dr. Efraín Campos Sepúlveda**

## **Instrumento:**

- Por favor, dedique un momento para completar este cuestionario que se conforma por 49 reactivos y que le llevará aproximadamente 30 minutos.
- La información recabada será manejada de forma **estrictamente confidencial** y solo será utilizada con los fines de la presente investigación; no se codificará por Individuo ni por compañía.
- Responda de acuerdo a su experiencia y punto de vista; siéntase en total libertad de no responder algún reactivo si así lo considera pertinente.
- Si tiene comentarios al respecto de la presente investigación, sírvase hacerlos en la parte final de este cuestionario.
- Para cualquier comentario respecto a la presente investigación puede comunicarse con el CRA Gabriel Martínez a la dirección de correo electrónico: [gaboato@hotmail.com](mailto:gaboato@hotmail.com).
- **Agradecemos el valioso tiempo que usted dedicará en el presente cuestionario.**

**INFORMACIÓN GENERAL.**

Edad		Sexo	F	
			M	

- Años de experiencia como monitor clínico. \_\_\_\_\_
- Número aproximado de estudios que ha monitoreado sin importar la fase o etapa de desarrollo. \_\_\_\_\_
- Indique cuál es su licenciatura \_\_\_\_\_
- Indique su grado máximo de estudios \_\_\_\_\_

**¿Qué tipo de certificaciones posee como monitor clínico?**

Internas (de la empresa para la que labora) \_\_\_\_\_

Nacionales (especifique) \_\_\_\_\_

Internacionales (especifique) \_\_\_\_\_

**Por favor indique el tipo de compañía para la que labora:**

\_\_\_\_\_ Laboratorio farmacéutico

\_\_\_\_\_ Empresa investigación por contrato (CRO)

\_\_\_\_\_ Otra \_\_\_\_\_

Si le es posible indique el nombre de la empresa \_\_\_\_\_

**Señale aproximadamente en qué porcentaje ha monitoreado sitios en:**

IMSS	_____	%
Institutos	_____	%
Hospitales	_____	%
Hospitales Generales SSA	_____	%
Consultorios privados	_____	%
Sitios especializados en investigación clínica	_____	%
Otro _____	_____	%
<b>Porcentaje total</b>	<b>100</b>	<b>%</b>



De acuerdo a su opinión y/o experiencia marque con una "X" la opción que mejor responda a cada reactivo.

Reactivos	Nunca	Rara vez	A veces	Muy a menudo	Siempre
01. ¿La relación personal entre los miembros del comité de ética y el investigador influye en los dictámenes del comité?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02. ¿COFEPRIS cumple con el rol de proteger los derechos de los participantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03. ¿Los participantes firman la forma de consentimiento informado sin leerla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04. ¿Los participantes firman la forma de consentimiento informado sin entender el estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
05. ¿Los comités de ética protegen los derechos de los participantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
06. ¿Hay estudios de investigación en los que el patrocinador otorga más importancia a la continuidad del protocolo que a la seguridad del participante?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
07. ¿En los estudios de investigación se toleran prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
08. ¿Se toman medidas especiales cuando se enrola a pacientes vulnerables?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
09. ¿Con qué frecuencia la explicación que ofrecen los investigadores le permite a los posibles participantes entender el estudio al cual están siendo invitados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿El monitoreo clínico ayuda a garantizar los derechos de los participantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ¿Hay monitores clínicos que encubren prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Cuando existe un conflicto de interés en la relación del investigador y el comité de ética, ¿el "no voto" evita el sesgo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. ¿El patrocinador tolera prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ¿A través del monitoreo clínico es posible detectar las prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. ¿Hay participantes que a lo largo del estudio no firman la forma de consentimiento informado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. ¿Hay estudios en los que el personal del sitio otorga más importancia a la continuidad del protocolo que a la seguridad del participante?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. ¿Los investigadores ocultan aquellas prácticas en las que ponen o han puesto en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. ¿Hay participantes que inician su intervención en un protocolo antes de haber firmado la forma de consentimiento informado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

De acuerdo a su opinión y/o experiencia marque con una "X" la opción que mejor responda a cada reactivo.

Reactivos	Nunca	Rara vez	A veces	Muy a menudo	Siempre
19. ¿Los participantes obtienen un mayor beneficio por ingresar a un protocolo de investigación del que obtendrían si no participaran en uno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. ¿Los participantes que ingresan a un protocolo conocen todos los pros y contras de su participación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. ¿El monitoreo clínico ayuda a garantizar la validez de los datos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

De acuerdo a su opinión y/o experiencia marque con una "X" la opción que mejor responda a cada reactivo.

Reactivos	Menor de 10 %	Entre 10 - 40 %	Entre 40-60 %	Entre 60- 90 %	Superior a 90 %
22. ¿En qué porcentaje los sitios generan documentos fuente que no cumplen con el protocolo ni con las buenas prácticas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. ¿En qué porcentaje los investigadores que han incurrido en malas prácticas están interesados en mejorar su desempeño?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. ¿En qué porcentaje hay miembros del equipo de trabajo del sitio sin formación médica que realizan actividades que deben ser realizadas solo por médicos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. ¿En qué porcentaje los investigadores, de forma deliberada, no se apegan al protocolo de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. ¿Qué porcentaje de los investigadores reporta los eventos adversos serios de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y a las regulaciones locales e internacionales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. ¿En qué porcentaje se toman medidas cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. ¿En qué porcentaje los médicos que son investigadores principales están preparados para serlo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. ¿En qué porcentaje los investigadores principales entienden el estudio que dirigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. ¿En qué porcentaje hay protocolos en los que se inicien procedimientos en los participantes antes de la aprobación de COFEPRIS?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. De entre los sucesos que tienen las características para ser catalogados como eventos adversos serios ¿qué porcentaje son reportados como tales de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y a las regulaciones locales e internacionales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. ¿En qué porcentaje, de forma deliberada, se incluyen participantes que no cumplen con los criterios de inclusión / exclusión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. ¿En qué porcentaje hay protocolos en los que se inicien procedimientos en los participantes antes de la aprobación del comité de ética?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. ¿Qué porcentaje de los investigadores principales se hacen responsables de las acciones de su equipo de trabajo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

De acuerdo a su opinión y/o experiencia marque con una "X" la opción que mejor responda a cada reactivo.

Reactivos	SI	NO
35. ¿Ha monitoreado algún protocolo en el que se haya puesto en riesgo la validez de los datos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿El problema se resolvió?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. ¿Ha enfrentado algún caso en el que el participante haya perdido la vida y las causas aparentes sean las malas prácticas del personal del sitio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. ¿Ha monitoreado algún protocolo de investigación en el que se haya puesto en riesgo al participante?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿El problema se resolvió?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

De acuerdo a su opinión y/o experiencia marque con una "X" la opción que mejor responda a cada reactivo.

Reactivos	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Posiblemente	En desacuerdo	En total desacuerdo
38. ¿Usted estaría de acuerdo en que uno de sus familiares participe en un estudio de investigación clínica de la industria farmacéutica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

De acuerdo a su opinión y/o experiencia marque con una "X" la opción que mejor responda a cada reactivo.

Reactivos	10 minutos o menos	Entre 11 y 30 minutos	Entre 31 y 45 minutos	Entre 46 y 60 minutos	Más de 60 minutos
39. ¿Aproximadamente cuánto tiempo ocupan los investigadores para explicar el estudio de investigación durante el proceso de consentimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

De acuerdo a su opinión y/o experiencia marque con una "X" la opción que mejor responda a cada reactivo.

Reactivos	Definitivamente si	Posiblemente Si	Tal vez	Posiblemente no	Definitivamente no
40. ¿La investigación clínica que desarrolla la industria farmacéutica en México tiene deficiencias éticas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

De acuerdo a su opinión y/o experiencia marque con una "X" la opción que mejor describa cada reactivo. Puede marcar más de una opción.

En caso de seleccionar más de una opción encierre en un círculo la que considere más importante.

41. ¿Qué medida (s) se toma (n) cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Cierre de sitio                        | <input type="checkbox"/> Cambio de monitor clínico |
| <input type="checkbox"/> Baja del investigador principal        | <input type="checkbox"/> Ninguna                   |
| <input type="checkbox"/> Manipulación de los datos              | <input type="checkbox"/> Otra (s) _____            |
| <input type="checkbox"/> Reentrenamiento del personal del sitio |  |

42. ¿Por qué los participantes se enrolan en un estudio de investigación?

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Por los servicios médicos gratuitos                     | <input type="checkbox"/> Porque la atención médica es mejor                            |
| <input type="checkbox"/> Porque se los solicita su médico                        | <input type="checkbox"/> Porque no tienen otra forma de acceder a un servicio de salud |
| <input type="checkbox"/> Para recibir tratamiento novedoso                       | <input type="checkbox"/> Para contribuir al avance científico                          |
| <input type="checkbox"/> Porque su tratamiento de referencia no está funcionando | <input type="checkbox"/> Por desconocimiento   |
| <input type="checkbox"/> Porque es su última esperanza                           | <input type="checkbox"/> Otra (s) _____  |

43. ¿Quién es responsable cuando existen deficiencias éticas en la conducción de los estudios clínicos?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> La compañía farmacéutica                 | <input type="checkbox"/> El comité de ética                     |
| <input type="checkbox"/> El monitor clínico                       | <input type="checkbox"/> El paciente                            |
| <input type="checkbox"/> La empresa de investigación por contrato | <input type="checkbox"/> La institución en la que se desarrolla |
| <input type="checkbox"/> El investigador                          | <input type="checkbox"/> COFEPRIS                               |
| <input type="checkbox"/> El equipo de trabajo del investigador    | <input type="checkbox"/> Otro (s) _____                         |

44. ¿A qué se debe la deserción o abandono de los participantes en la investigación clínica?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Al riesgo del estudio                                      | <input type="checkbox"/> A los efectos secundarios adversos       |
| <input type="checkbox"/> A que el participante ya se siente bien                    | <input type="checkbox"/> A una mala explicación del investigador  |
| <input type="checkbox"/> A la falta de compromiso del investigador hacia el estudio | <input type="checkbox"/> A cuestiones personales del participante |
| <input type="checkbox"/> A la negativa de los familiares                            | <input type="checkbox"/> A que el participante no entendió        |
| <input type="checkbox"/> A la inexperiencia del personal del sitio                  | <input type="checkbox"/> Otra (s) _____                           |
| <input type="checkbox"/> A la complejidad del estudio                               |   |

45. ¿Quiénes firman como testigos con mayor frecuencia en la forma de consentimiento informado?

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Familiares                            | <input type="checkbox"/> Empleados del sitio de investigación no relacionados al estudio (secretarias, enfermeras, conserjes) |
| <input type="checkbox"/> Otros participantes                   | <input type="checkbox"/> Miembros del equipo de trabajo del centro  |
| <input type="checkbox"/> Personas totalmente ajenas al estudio | <input type="checkbox"/> Otro (s) _____   |

De acuerdo a su opinión y/o experiencia marque con una "X" la opción que mejor describa cada reactivo. Puede marcar más de una opción.

En caso de seleccionar más de una opción encierre en un círculo la que considere más importante.

46. ¿Cuál es el beneficio que los investigadores perciben del consentimiento informado?

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Protección para el participante      | <input type="checkbox"/> Protección para ambos |
| <input type="checkbox"/> Cumplimiento de la regulación        | <input type="checkbox"/> No hay beneficio      |
| <input type="checkbox"/> Protección para sí mismo             | <input type="checkbox"/> Otro (s) _____        |
| <input type="checkbox"/> Más que un beneficio es un obstáculo |  |

47. ¿Por qué motivo los investigadores participan en la investigación clínica de la industria farmacéutica?

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Retribución económica                    | <input type="checkbox"/> Búsqueda de beneficios para sus pacientes |
| <input type="checkbox"/> Ganancia curricular                      | <input type="checkbox"/> Imposición institucional                  |
| <input type="checkbox"/> Interés científico                       | <input type="checkbox"/> Otro (s) _____                            |
| <input type="checkbox"/> Tener/mantener relación con la industria |  |

48. Cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos, ¿Quién toma medidas para evitarlo?

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> El investigador principal                     | <input type="checkbox"/> COFEPRIS                                 |
| <input type="checkbox"/> Los miembros del equipo de trabajo del centro | <input type="checkbox"/> El patrocinador                          |
| <input type="checkbox"/> El monitor clínico                            | <input type="checkbox"/> La empresa de investigación por contrato |
| <input type="checkbox"/> El gerente o jefe del estudio                 | <input type="checkbox"/> Otro (s) _____                           |
| <input type="checkbox"/> El comité de ética                            |   |

49. ¿A qué se deben las malas prácticas en la conducción de un protocolo de investigación?

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Al desconocimiento de los lineamientos            | <input type="checkbox"/> A la poca organización del centro |
| <input type="checkbox"/> A actos deliberados                               | <input type="checkbox"/> Al bajo apego del participante    |
| <input type="checkbox"/> A la falta de experiencia                         | <input type="checkbox"/> A un mal diseño del protocolo     |
| <input type="checkbox"/> A la sobrecarga de trabajo                        | <input type="checkbox"/> A una mala capacitación del sitio |
| <input type="checkbox"/> Al descuido                                       | <input type="checkbox"/> A un monitoreo deficiente         |
| <input type="checkbox"/> A un equipo de trabajo sin preparación suficiente | <input type="checkbox"/> Otra (s) _____                    |

Sírvase de agregar todos los comentarios que desee a cerca del presente cuestionario o del tema en estudio en las líneas de la página adicional.

¡Muchas gracias por su colaboración!



## Anexo II

**Instrumento con reactivos en orden lógico de ideas. Versión final para su análisis**

## **Reactivos en orden lógico de ideas.**

### **Información general.**

- i. ¿Cuál es su edad?
- ii. ¿Cuál es su género?
- iii. ¿Cuántos años de experiencia tiene como monitor clínico?
- iv. Aproximadamente ¿Cuantos estudios ha monitoreado sin importar la fase o etapa de desarrollo?
- v. ¿Cuál es su licenciatura?
- vi. ¿Cuál es su grado máximo de estudios?
- vii. ¿Qué tipo de certificaciones posee como monitor clínico?
- viii. ¿En qué tipo de compañía labora?  
Si le es posible indique el nombre de la empresa
- ix. Señale aproximadamente en qué porcentaje ha monitoreado sitios en IMSS, Institutos, Hospitales, Hospitales Generales, Consultorios Privados y/o Centros Especializados en investigación clínica

### **Reactivos.**

01. ¿La investigación clínica que desarrolla la industria farmacéutica en México tiene deficiencias éticas?
02. ¿En los estudios de investigación se toleran prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?
03. ¿Quién es responsable cuando existen deficiencias éticas en la conducción de los estudios clínicos?
04. ¿A qué se deben las malas prácticas en la conducción de un protocolo de investigación?
05. ¿Ha enfrentado algún caso en el participante haya perdido la vida y las causas aparentes sean las malas prácticas del personal del sitio?
06. ¿En qué porcentaje se toman medidas cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?



07. Cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos, ¿Quién toma medidas para evitarlo?
08. ¿Qué medida (s) se toma (n) cuando se detectan prácticas reiteradas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?
09. ¿Por qué los participantes se enrolan en un estudio de investigación?
10. ¿Los participantes obtienen un mayor beneficio por ingresar a un protocolo de investigación del que obtendrían si no participaran en uno?
11. ¿Los participantes que ingresan a un protocolo conocen todos los pros y contras de su participación?
12. ¿A qué se debe la deserción o abandono de los participantes en la investigación clínica?
13. ¿Se toman medidas especiales cuando se enrola a pacientes vulnerables?
14. ¿Hay participantes que inician su intervención en un protocolo antes de haber firmado la forma de consentimiento informado?
15. ¿Los participantes firman la forma de consentimiento informado sin leerla?
16. ¿Los participantes firman la forma de consentimiento informado sin entender el estudio?
17. ¿Hay participantes que a lo largo del estudio no firman la forma de consentimiento informado?
18. ¿Con qué frecuencia la explicación que ofrecen los investigadores le permite a los posibles participantes entender el estudio al cual están siendo invitados?
19. ¿Aproximadamente cuánto tiempo ocupan los investigadores para explicar el estudio de investigación durante el proceso de consentimiento?
20. ¿Quiénes firman como testigos con mayor frecuencia en la forma de consentimiento informado?
21. ¿Cuál es el beneficio que los investigadores perciben del consentimiento informado?
22. ¿Por qué motivo los investigadores participan en la investigación clínica de la industria farmacéutica?
23. ¿En qué porcentaje los médicos que son investigadores principales están preparados para serlo?

24. ¿En qué porcentaje los investigadores principales entienden el estudio que dirigen?
25. ¿En qué porcentaje los investigadores, de forma deliberada, no se apegan al protocolo de investigación?
26. ¿Los investigadores ocultan aquellas prácticas en las que ponen o han puesto en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?
27. ¿En qué porcentaje, de forma deliberada, se incluyen participantes que no cumplen con los criterios de inclusión / exclusión?
28. ¿En qué porcentaje los investigadores que han incurrido en malas prácticas están interesados en mejorar su desempeño?
29. ¿Qué porcentaje de los investigadores principales se hacen responsables de las acciones de su equipo de trabajo?
30. ¿Hay estudios en los que el personal del sitio otorga más importancia a la continuidad del protocolo que a la seguridad del participante?
31. ¿En qué porcentaje los sitios generan documentos fuente que no cumplen con el protocolo ni con las buenas prácticas?
32. ¿En qué porcentaje hay miembros del equipo de trabajo del sitio sin formación médica que realizan actividades que deben ser realizadas solo por médicos?
33. De entre los sucesos que tienen las características para ser catalogados como eventos adversos serios ¿qué porcentaje son reportados como tales de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y a las regulaciones locales e internacionales?
34. ¿Qué porcentaje de los investigadores reporta los eventos adversos serios de acuerdo a las buenas prácticas clínicas y a las regulaciones locales e internacionales?
35. ¿Los comités de ética protegen los derechos de los participantes?
36. ¿En qué porcentaje hay protocolos en los que se inicien procedimientos en los participantes antes de la aprobación del comité de ética?
37. ¿La relación personal entre los miembros del comité de ética y el investigador influye en los dictámenes del comité?
38. Cuando existe un conflicto de interés en la relación del investigador y el comité de ética, ¿el “no voto” evita el sesgo?

39. ¿COFEPRIS cumple con el rol de proteger los derechos de los participantes?
40. ¿En qué porcentaje hay protocolos en los que se inicien procedimientos en los participantes antes de la aprobación de COFEPRIS?
41. ¿El patrocinador tolera prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?
42. ¿Hay estudios de investigación en los que el patrocinador otorga más importancia a la continuidad del protocolo que a la seguridad del participante?
43. ¿El monitoreo clínico ayuda a garantizar los derechos de los participantes?
44. ¿El monitoreo clínico ayuda a garantizar la validez de los datos?
45. ¿A través del monitoreo clínico es posible detectar las prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?
46. ¿Hay monitores clínicos que encubren prácticas que ponen en riesgo la seguridad del paciente o la validez de los datos?
47. ¿Ha monitoreado algún protocolo de investigación en el que se haya puesto en riesgo al participante?
  - 47 a. ¿El problema se resolvió?
48. ¿Ha monitoreado algún protocolo en el que se haya puesto en riesgo la validez de los datos?
  - 48 a. ¿El problema se resolvió?
49. ¿Usted estaría de acuerdo en que uno de sus familiares participe en un estudio de investigación clínica de la industria farmacéutica?

Anexo III  
**Esquemas**

## **1 Esquema general de un estudio de investigación clínica promedio.**

---

### **1. Diseño del protocolo de investigación.**

- Elaboración del protocolo, forma de consentimiento informado, diarios, publicidad, folleto del investigador (amplía colección de la información relacionada con el producto en investigación).

### **2. Búsqueda de sitios de investigación adecuados.**

- Con las características físicas y técnicas que el protocolo requiere
- Se localizan médicos calificados en el área a la que pertenece el protocolo en cuestión.

### **3. Reunión de capacitación.**

- si bien es posible que los procedimientos que han de seguirse durante el estudio no son actividades desconocidas por el investigador y su grupo de trabajo, en esta reunión se indica la forma estándar en la que (al menos para ese estudio en particular) deben ser ejecutados.
- Se homologan criterios.
- Se indica la forma en la que los datos deben ser documentados para ese estudio en particular.
- Se muestra la forma en la que los reportes deben ser elaborados.
- Se hace hincapié en las buenas prácticas clínicas.
- Se recuerdan las características de un evento adverso serio.
- Se especifica el rol de cada uno de los integrantes del equipo de trabajo del investigador principal.

### **4. Sometimiento ante comités de ética.**

- De protocolos, diarios, publicidad, formas de reporte de caso, consentimiento informado.

### **5. Sometimiento ante ministerio de salud.**

- Del folleto del investigador, protocolo, etc.

### **6. Selección y enrolamiento de participantes**

- Selección de participantes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión

## **7. Toma de consentimiento**

- Como se ha mencionado el consentimiento es un proceso, por lo cual aun con la firma inicial, el investigador tienen la obligación moral de preguntarle al participante a lo largo del estudio si quiere seguir o no en el protocolo, incluso si no se ha generado información novedosa relacionada con el protocolo.

## **8. Inicio de la recopilación de información en las formas de reporte de caso.**

- Historia clínica.
- Datos personales.

## **9. Inicio del tratamiento correspondiente con el protocolo.**

## **10. Recopilación de la nueva información en las formas de reporte de caso.**

## **11. Reportes semestrales a los comités de ética.**

## **12. Posible reporte de eventos adversos serio.**

- Solo cuando existen.
- Luego de la firma del consentimiento y aun antes de cualquier intervención deberá ser reportado cualquier suceso que cumpla con las características mínimas de un evento adverso serio.

## **13. Sometimiento de enmiendas.**

- Los cambios al protocolo original (a menos que se trate de meras cuestiones administrativas) deben ser sometidos a los comités de ética y al ministerio de salud.
- Las enmiendas se consideran diferentes versiones del mismo estudio, por lo cual ante la existencia de más de una versión, SIEMPRE será la versión más nueva la que deba aplicarse en el estudio en desarrollo. Es decir ante una nueva versión, las anteriores caducan (pero deben ser almacenadas).

## **14. Re-consentimiento.**

- Cuando las enmiendas afectan las actividades del protocolo descritas inicialmente al participante, se le debe consentir nuevamente.
- Si la enmienda afecta una parte del estudio que algunos participantes han concluido, no es necesario re-consentir. Es decir solo se re-consentirá a los pacientes que se vean afectados por la nueva enmienda.

**15.Resolución de incongruencias, errores e inconsistencias de los datos generados.**

- Los datos son analizados conforme son generados, por lo que es posible revisar los datos incongruentes a través de la generación de avisos (Query).

**16.Cierre de las bases de datos de cada sitio de investigación.**

- Este va acompañado de una visita final en la que se corrobora que el medicamento haya sido distribuido correctamente, que la información de todos los participantes este reportada de forma adecuada, que se hayan reportado todos los eventos adversos serios en tiempo y forma, etc.

**17.Reporte final a comité de ética.**

**18.Reporte final a ministerio de salud.**

**19.Publicación de resultados.**

- La publicación de los datos queda a consideración del patrocinador.

**20.Distribución del tratamiento de uso compasivo.**

- Solo si el patrocinador lo permite.

**21.Almacenamiento de datos.**

- Existen diferentes fuentes que promueven la protección de los documentos por diferentes periodos, así que es necesario tomar en cuenta la legislación más estricta vigente.
-

## 2. Esquema general de algunas de las actividades desarrolladas por el monitor clínico.

---

### ❖ **Planeación de estudio**

- Diseñar, escribir y editar los protocolos de investigación.
- Asistir y coordinar la revisión de los protocolos.
- Escribir y/o revisar el consentimiento informado (edición del documento)
- Identificar y evaluar las empresas de investigación por contrato que asistirán en el desarrollo de la investigación.
- Identificar y evaluar los laboratorios centrales para el estudio.
- Asistir en la planeación de la distribución del producto en estudio.
- Coordinarse con los comités de ética para asegurar la seguridad bienestar de todos los participantes del protocolo.
- Participar en el diseño y desarrollo de las formas de reporte de caso.
- Ayudar a escribir, el folleto del investigador.
- Buscar, evaluar (revisar curriculum vitae) y seleccionar a los investigadores principales.
- Buscar, evaluar y seleccionar los sitios de investigación.
- Diseñar o ayudar en el diseño de la publicidad creada para captar posibles participantes.

### ❖ **Desarrollo**

- Preparar y someter los documentos requeridos por los lineamientos regulatorios.
- Ayudar a planear las reuniones de los investigadores
- Conducir las visitas de pre-estudio
- Ordenar y distribuir el folleto del investigador.
- Revisar el contrato del investigador
- Ordenar, enviar y almacenar el producto de investigación
- Desarrollar y coordinar el pago a los sitios.
- Realizar las visitas de inicio.  
Entrenamiento al investigador y a su equipo de trabajo. Hablar de las características del protocolo, revisar los puntos clave, ya sea por su relevancia o bien por la dificultad técnica. Explicar la forma correcta de tratar a los participantes y de almacenar los datos. Se instruye en la forma de enrolamiento de participantes, se aclaran cuando un voluntario es o no elegible. Resolver dudas.
- Asegurar que el personal del estudio está cumpliendo con el protocolo.
- Revisar los documentos regulatorios.
- Revisar todas las bitácoras y registros.
- Asistir en el reclutamiento de participantes (logística).



- Confirmar que los participantes enrolados cumplen con los criterios de inclusión/exclusión y que su inscripción al protocolo se realizó correctamente.
- Revisar que las formas de consentimiento informado hayan sido correctamente obtenidas y que se encuentren almacenadas de forma adecuada.

#### ❖ **Conducción del estudio**

- Asegurar que los estudios se realizan de acuerdo a los lineamientos éticos y regulatorios.
- Confirmar que la forma de consentimiento informado que se está empleado es la vigente.
- Proporcionar las sesiones de entrenamiento a los miembros del equipo de trabajo del sitio de investigación.
- Escribir y revisar los reportes periódicos a las diferentes instancias.
- Mantener vigente la información del folleto del investigador.
- Conducir las visitas de monitoreo rutinarias.
- Reportar los hallazgos encontrados durante las visitas rutinarias de monitoreo.
- Revisar las actividades de las empresas de investigación por contrato.
- Revisar la generación y almacenamiento de los datos del estudio. Cotejar los documentos fuentes con los datos descargados en la formas de reporte de caso para comprobar que son congruentes, consistentes, legibles, lógicos y claros.
- Asistir en la corrección y revisión de los datos del estudio.
- Revisar y aclarar las desviaciones al protocolo que se hayan generado.
- Comprobar que se han reportado en tiempo y forma los eventos adversos serios (en caso de que se hayan generado).
- Hacer una revisión estricta de las bitácoras y registros del fármaco en estudio, para comprobar su correcta distribución, almacenamiento y administración.
- Evaluar si los equipos e instrumentos usados en la investigación están correctamente verificados y/o calibrados.
- Comprobar que el cegado del estudio esta siendo respetado.
- Comprobar que las visitas programadas se realizan adecuadamente.
- Escribir y revisar las enmiendas al protocolo.
- Ayudar en el procesamiento de resultados tanto para presentaciones como en la redacción de los artículos.

#### ❖ **Cierre del estudio**

- Conducir la visita de cierre.
- Realizar la revisión final de los datos y documentos fuentes para asegurar que no existen incongruencias o inconsistencias con los datos obtenidos, fallas en la distribución del tratamiento o bien eventos adversos no reportados oportunamente.

- Desarrollar la visita post estudio o de seguimiento.

❖ **Post estudio**

- Escribir y revisar el reporte final de estudio.
- Ayudar en el archivo de los documentos del estudio.
- Asistir con la escritura y revisión de los reportes finales.
- Asistir en la respuesta a las auditorías de las autoridades regulatorias.

❖ **Otros**

- Entrenar al nuevo personal
- Desarrollarse como gerente de protocolo.

---

\*Los monitores (salvo raras excepciones administrativas) no escriben en las hojas de reporte pues su responsabilidad es la de vigilar que la información se vierta de forma adecuada.

\*\*Quienes tienen la facultad de revisar la conducción de un protocolo son los patrocinadores, los monitores clínicos, los investigadores, los comités de ética y las autoridades regulatorias.

## Anexo IV

### **Sección 5.18 de las Buenas Prácticas Clínicas: Monitoreo Clínico**

## 5.18 Monitoreo

### 5.18.1 Objetivo

Los objetivos del monitoreo de un estudio son el verificar que:

- (a) Los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos
- (b) Los datos reportados del estudio estén completos, sean precisos y se puedan verificar de los documentos fuente.
- (c) La conducción del estudio esté en conformidad con el protocolo/enmienda(s), aprobado(s), con la GCP y con el (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s).

### 5.18.2 Selección y Calificaciones de los Monitores

- (a) El patrocinador deberá asignar a los monitores.
- (b) Los monitores deben ser adiestrados apropiadamente y deberán tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar un estudio adecuadamente. Se deben documentar las aptitudes del monitor.
- (c) Los monitores deberán estar totalmente familiarizados con el (los) producto(s) de investigación, el protocolo, la forma de consentimiento de informado escrita y con cualquier otra información escrita que se le vaya a proporcionar a los sujetos, con los SOP del patrocinador, la GCP y con el (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s).

### 5.18.3 Alcance y Naturaleza del Monitoreo

El patrocinador debe asegurarse que los estudios sean monitorizados adecuadamente. El patrocinador deberá determinar el alcance y naturaleza del monitoreo basándose en consideraciones tales como el objetivo, diseño, complejidad, cegamiento, tamaño y puntos de medición del estudio. En general, existe una necesidad de monitoreo en el sitio donde se realiza el estudio antes, durante y después del estudio, sin embargo, en circunstancias excepcionales, el patrocinador puede determinar que el monitoreo central junto con los procedimientos como el adiestramiento y reuniones de investigadores y una guía escrita extensa, pueden asegurar la conducción apropiada del estudio de acuerdo con la GCP. El muestreo controlado estadísticamente puede ser un método aceptable para seleccionar los datos a verificar.

### 5.18.4 Responsabilidades del Monitor

El (los) monitor(es), en conformidad con los requerimientos del patrocinador, debe(n) asegurarse de que el estudio sea conducido y documentado apropiadamente, realizando las siguientes actividades cuando sean relevantes y necesarias para el estudio y el sitio donde se realiza el estudio:

- (a) Actual como la línea principal de comunicación entre el patrocinador y el investigador.
- (b) Verificar que el investigador sea calificado y cuente con los recursos adecuados y éstos se mantengan durante el estudio, que las instalaciones, incluyendo el laboratorio, equipo y el personal sean idóneos para conducir de

forma segura y apropiada el estudio y se mantengan de esta manera durante el mismo.

(c) Verificar con respecto al (a los) producto(s) en investigación que:

(i) los tiempos y condiciones de almacenamiento sean aceptables y de que los suministros sean suficientes durante el estudio

(ii) el (los) producto(s) de investigación sea(n) suministrado(s) solamente a los sujetos que son elegibles para recibirlo y a la(s) dosis especificada(s) en el protocolo.

(iii) se les proporcione a los sujetos las instrucciones necesarias sobre el uso, manejo, almacenamiento y devolución apropiados del (de los) producto(s) de investigación.

(iv) la recepción, el uso y la devolución del (de los) producto(s) en investigación en los sitios donde se realiza el estudio esté controlado y documentado adecuadamente.

(v) La disposición del (de los) producto(s) de investigación sin usar, en los sitios donde se realiza el estudio, cumpla con el (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s) y esté en conformidad con el patrocinador.

(d) Verificar que el investigador siga el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiera.

(e) Verificar que se haya obtenido el consentimiento de informado escrito de cada sujeto antes de su participación en el estudio.

(f) Asegurar que el investigador reciba el Folleto del Investigador vigente, todos los documentos y los suministros del estudio necesarios para conducir apropiadamente el estudio y para cumplir con el (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s).

(g) Asegurarse que el investigador y que el personal del estudio del investigador estén adecuadamente informados sobre el estudio.

(h) Verificar que el personal del estudio del investigador estén llevando a cabo las funciones específicas del estudio en conformidad con el protocolo y con cualquier otro acuerdo por escrito entre el patrocinador y el investigador/institución y de que no hayan delegado estas funciones a personas no autorizadas.

(i) Verificar que el investigador solo esté incluyendo sujetos elegibles.

(j) Reportar la tasa de reclutamiento de sujetos.

(k) Verificar que los documentos fuente y otros registros del estudio sean precisos, completos y se mantengan actualizados.

(l) Verificar que el investigador proporcione todos los informes, notificaciones, solicitudes y sometimientos requeridos y de que estos documentos sean precisos, completos, oportunos, legibles, estén fechados e identifiquen el estudio.

(m) Revisar la precisión y que estén completos los datos del CFR, documentos fuente y de otros registros relacionados con el estudio, unos contra otros. El monitor específicamente deberá verificar que:

(i) Los datos requeridos por el protocolo se reporten exactamente en los CRF y que sean consistentes con los documentos fuente.

(ii) Cualquier modificación a la dosis y/o tratamiento esté bien documentada para cada uno de los sujetos del estudio.

(iii) Los eventos adversos, medicación concomitante y enfermedades intercurrentes sean reportadas en conformidad con el protocolo en los CRF.

(iv) Se reporten claramente en los CRF las visitas a las que no acudan los sujetos, así como las pruebas y exámenes que no se realizaron.

(iv) Todos los retiros del estudio, de los sujetos incluidos, se reporten y se dé una explicación en los CRF.

(n) Informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegibilidad en los datos del CFR. El monitor deberá asegurarse de que se hagan las correcciones, añadiduras o borraduras pertinentes, se fechen y se dé una explicación (si fuera necesario) y las inicie el investigador o un miembro del personal del estudio del investigador que esté autorizado a realizar e inicializar cambios en el CFR en lugar del investigador. Esta autorización debe documentarse.

(o) Determinar si todos los eventos adversos (SAE) son reportados apropiadamente dentro de los períodos de tiempo requeridos por la GCP, el protocolo, el comité de ética, el patrocinador y el (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicables(s)

(p) Determinar si el investigador conserva los documentos esenciales para la conducción de un estudio clínico.

(q) Comunicar desviaciones del protocolo, SOP, GCP y requerimientos regulatorios aplicables al investigador y tomar las medidas apropiadas para prevenir una recurrencia de las desviaciones detectadas.

#### 5.18.5 Procedimientos de Monitoreo

El (los) monitor(es) deberá(n) apegarse a los SOP escritos establecidos del patrocinador así como a todos los procedimientos que especifique el patrocinador para monitorizar un estudio específico.

#### 5.18.6 Informe de Monitoreo

(a) El monitor deberá presentar un reporte escrito al patrocinador después de cada visita al lugar donde se realiza el estudio o una comunicación relacionada con el estudio.

(b) El informe debe incluir la fecha, lugar, nombre del monitor y nombre del investigador o de otro(s) individuo(s) a quien se haya contactado.

(c) Los informes deberán incluir un resumen de lo que el monitor revisó así como declaraciones referentes a hallazgos/hechos, desviaciones significativas, conclusiones, acciones tomadas o por tomarse y/o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.

(d) El representante designado del patrocinador debe documentar la revisión y seguimiento del informe de monitoreo.