



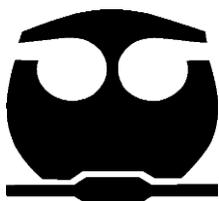
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**LEGISLACIÓN EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN
EN ESTUDIOS CLÍNICOS**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICA
FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

LAURA ELENA ORTIZ FLORES



MÉXICO, D.F.

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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Norma Trinidad González Monzón**

VOCAL: **Profesor: Raúl Lugo Villegas**

SECRETARIO: **Profesor: Miriam Isabel Serrano Andrade**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Alejandra Rosete Reyes**

2° SUPLENTE: **Profesor: Alejandro Zamorano Carrillo**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

QUASY, S.C.

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. Raúl Lugo Villegas _____

SUSTENTANTE:

Laura Elena Ortiz Flores _____

Índice

Introducción	3
Capítulo 1. Conceptualización y antecedentes de la investigación clínica.	6
1.1 Conceptos.....	6
1.2 Antecedentes de la Investigación Clínica.....	14
1.3 Bioética en la investigación clínica	17
1.4 Comités de ética.....	22
1.5 Unidades Habilitadas de Apoyo al Predictamen	26
1.6 Participantes en la investigación clínica.....	30
Capítulo 2. Códigos éticos y lineamientos internacionales en la investigación clínica	33
2.1. Código de Nüremberg	33
2.2. Declaración de Helsinki	35
2.3. Informe Belmont	44
2.4. Pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.	45
2.5. Conferencia Internacional de Armonización. Buena Práctica Clínica (<i>Good Clinical Practice, ICH-E6</i>).....	49
2.6. Gestión de datos de seguridad clínica: Definiciones y lineamientos para informes. Conferencia Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH-E2A).....	52
2.7. Planificación de Farmacovigilancia. Conferencia Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos para uso humano (ICH-E2E).....	56
2.8. Gestión de datos de seguridad clínica: Informes periódicos de seguridad de los medicamentos comercializados. Conferencia Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH-E2C).	57
Capítulo 3. Marco jurídico en investigación clínica en México	60
3.1. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos	60
3.2. Ley General de Salud.....	60
3.2.1. Reformas a la Ley General de Salud.....	61
3.3. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.	63
3.3.1. Modificaciones al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.....	64

3.3.2. Artículos derogados del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.....	69
3.4. Normas Oficiales Mexicanas	72
3.4.1. NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.....	73
3.4.2. NOM- 004-SSA3-2012, del expediente clínico.	76
3.4.3. NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos.....	78
3.4.4. NOM-220-SSA1-2012, instalación y operación de la farmacovigilancia	82
3.5. Guías y trámites establecidos en la investigación clínica: COFEPRIS Y CONBIOÉTICA.....	87
Conclusiones.	90
Bibliografía	93
Anexo 1. Formato CIOMS para reportar sospechas de reacciones adversas.	99

Introducción

La investigación en materia médica es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general, lo que permite desarrollar tecnología en este rubro para incrementar su calidad de vida y su productividad, conforme a las bases establecidas en la Ley General de Salud.

El desarrollo de la investigación para la salud debe seguir varios aspectos éticos para que se garantice la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a este proceso y requiere del establecimiento de criterios técnicos para regular la aplicación de los procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella.

Aproximadamente 5 mil investigaciones clínicas (estudios clínicos) que involucran seres humanos, se han emprendido en nuestro país entre los años 1983 y 2011. De esta cantidad de estudios clínicos, más de la mitad se han realizado en institutos de alta especialidad y hospitales públicos. No obstante el gobierno estadounidense también ha desarrollado investigaciones biomédicas en México a través de sus institutos de salud. Detrás de estas investigaciones clínicas está el financiamiento de la industria farmacéutica de la que destacan laboratorios extranjeros.

El número de estudios clínicos que se han realizado en el país no es el esperado debido a que las instituciones, en las que se llevan a cabo dichas investigaciones, no revelan datos exactos porque mantienen un convenio de confidencialidad.

La regulación ética de la investigación biomédica y la protección a los sujetos de investigación es un desafío sobre la práctica durante los estudios clínicos porque involucra la participación de diferentes organismos como la industria farmacéutica, las instituciones públicas y privadas, etc. Esto origina que los sujetos participantes en la investigación no reciban el apoyo de acuerdo a como lo solicita la legislación mexicana en cuanto a tratamientos y sus derechos como paciente.

Otro desafío es la realización de estudios llamados de “siembra”.

Además se han detectado problemas en los protocolos de investigación de la industria farmacéutica, pues al tratarse de estudios multicéntricos no necesariamente se adaptan a la normatividad de cada país y por tanto es difícil modificarlos para que cumplan con los estándares locales.

De acuerdo con el artículo “*Trials in Mexico: addressing the challenges*” (Estudios en México: afrontando los desafíos)¹, dice que Argentina, Brasil y México son los países en donde más se realizan estudios clínicos. La razón es por el bajo costo que existe para llevar a cabo investigaciones clínicas y por la posibilidad de inversión que tienen las farmacéuticas extranjeras.

Especialmente en México se hace atractiva la investigación clínica por la capacidad alta de reclutamiento de pacientes, su diversidad étnica, la proporción alta de personas adultas lo cual favorece para desarrollar investigaciones relacionadas con padecimientos como Alzheimer, Parkinson y osteoporosis. Además la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, pediátricas o reumatoides, así como de diabetes.

Por otro lado, la investigación clínica en México también enfrenta desventajas como por ejemplo: el bajo nivel de escolaridad de la población el cual afecta el entendimiento de la redacción del consentimiento informado, por el lenguaje complicado que maneja. También el acceso a la seguridad social en México no es equitativo; un amplio sector queda desprotegido frente a casos adversos. En estas situaciones, tanto los médicos como los integrantes de los comités de ética en investigación entran en conflicto, pues comprenden que la participación en un determinado proyecto puede ser la única opción viable para que un paciente reciba tratamiento.

Otro factor que dificulta en el desarrollo de investigaciones clínicas en el país es la falta de fondos. Esta carencia se traduce en bajos sueldos y pocas oportunidades

de desarrollo para los investigadores, quienes se ven obligados a recurrir a otras fuentes de ingreso.

Con ello, la protección de los sujetos de investigación se ve comprometida, pues el objetivo primordial de los investigadores es procurar su propio sustento. Además, como su desempeño se mide con base en indicadores cuantitativos, los investigadores están más preocupados por la cantidad de publicaciones que tengan, que por la integridad de la investigación y de los participantes.

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer la importancia de la legislación en materia de investigación en México sobre estudios clínicos, así como describir el desarrollo normativo y analizar las deficiencias legales y administrativas en la materia.

En el capítulo uno se describen los conceptos que se abordan a lo largo de esta exposición, así como los antecedentes de los estudios clínicos. Se mencionan las fases preclínicas y clínicas, reseñas acerca de cómo aparecieron los ensayos clínicos y los términos de bioética surgidos.

El segundo capítulo trata del desarrollo normativo mundial. Se menciona la aparición de los códigos éticos y lineamientos internacionales como consecuencia de las atrocidades médicas en la investigación clínica.

Finalmente en el capítulo tres se expone el marco jurídico mexicano como son la Ley General de Salud, el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, las guías establecidas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y por la Comisión Nacional de Bioética, y las Normas Oficiales Mexicanas que rigen la investigación clínica. Asimismo se mencionan los cambios que ha tenido la regulación mexicana en este ámbito.

Capítulo 1. Conceptualización y antecedentes de la investigación clínica.

En este capítulo se describen los conceptos y antecedentes de la investigación clínica. Se mencionan las fases preclínicas y clínicas, términos de bioética surgidos y los participantes involucrados en los estudios clínicos.

1.1 Conceptos.

De acuerdo a la definición de la Real Academia de la Lengua Española, la *investigación* es “La acción y efecto de investigar”, “...que tiene por fin ampliar el conocimiento científico, sin perseguir, en principio, ninguna aplicación práctica” ².

Por otro lado, el Diccionario Enciclopédico Ilustrado Océano Uno, define *investigación* como “hacer diligencias para descubrir una cosa. Estudiar o trabajar para hacer descubrimientos científicos”.

La investigación es lo que sustenta en la experimentación, la observación y la concepción de modelos y teorías para generar nuevos conocimientos sobre el hombre, la naturaleza y la sociedad. “Consiste en la simple búsqueda del conocimiento nuevo, requiere modelos y métodos que varían de una persona a otra” ³.

Cuando la investigación produce un resultado inesperado, hay que recurrir a la hipótesis para buscar la razón. Las hipótesis pueden ser tantas, siempre y cuando den una explicación posible. Estudiando las explicaciones y comparándolas lógicamente, se puede seleccionar la que mejor sustente con razonamientos el resultado.

A la investigación suele añadirsele el atributo de científica que, de acuerdo al mismo Diccionario Enciclopédico Ilustrado Océano Uno, es aquél “Tipo de conocimiento sistemático y articulado que aspira a formular, mediante lenguajes

apropiados y rigurosos, las leyes que rigen los fenómenos relativos a un determinado sector de la realidad”.

Por tanto, investigar significa averiguar, indagar, buscar. Y es una actitud inherente a la naturaleza humana. La investigación científica puede definirse como una búsqueda que comprende una serie de etapas a través de las cuales se pretende generar o descubrir el conocimiento mediante la aplicación de ciertos métodos y principios.

La Investigación Clínica (ensayo clínico) es una serie de estudios que se llevan a cabo en seres humanos con la intención de responder algunas preguntas específicas acerca de cómo tener una mejor manera de prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad. Los estudios clínicos son parte de un largo y cuidadoso proceso de investigación. Los pacientes que participan en un ensayo son tratados con medicamentos o procedimientos que ya han sido investigados en estudios exitosos de laboratorio, con animales.

Una vez que el medicamento, el dispositivo o el procedimiento ingresan en el proceso de ensayos clínicos, debe atravesar dos fases:

Fase Preclínica

Consiste en un conjunto de estudios para el desarrollo de un medicamento que se efectúan *in vitro* o en animales de experimentación (roedor) y se diseñan para obtener información necesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos, sin exponerlos a riesgos injustificados.

Dichos estudios preclínicos se requieren para desarrollar:

- *Moléculas nuevas*: sustancia de origen natural o sintético que es el principio activo de un medicamento, no utilizada previamente en el país, cuya eficacia, seguridad y fines terapéuticos no hayan sido completamente documentados en la literatura científica. Se clasifican como moléculas nuevas:

- a) *Aquel fármaco o medicamento que no tenga registro a nivel mundial y que se pretende registrar en México (nueva entidad molecular).*
 - b) *Aquel fármaco o medicamento que existiendo en otros países, con experiencia clínica limitada o información controvertida, no tenga registro en México y pretenda registrarse en nuestro país.*
 - c) *Aquel medicamento que pretenda hacer una combinación de dos o más fármacos que no exista en el mercado nacional.*
 - d) *Aquel fármaco o medicamento existente en el mercado que pretenda comercializarse con otra indicación terapéutica⁴.*
- *Vacunas:* cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse, por ejemplo, de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos⁵.
 - *Medicamentos huérfanos:* destinados a la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades raras, que tienen prevalencia de no más de 5 personas por cada 10 mil habitantes⁶.

En esta fase pre-clínica se incluyen estudios para determinar la toxicidad del fármaco y se pueden considerar cuatro etapas:

- **Etapa 1: Toxicidad aguda**

En esta etapa se administra una sola dosis mínima y dosis letal DL50.

La DL50 indica la dosis tal a la que el 50% de la población muere de una muestra dada. El valor de DL50 se expresa en términos de masa de la sustancia suministrada por peso del animal sometido al ensayo (mg/ kg).

Generalmente esta etapa es monitoreada desde periodos de horas, hasta dos semanas. Posteriormente se realizan estudios histológicos para observar el daño en los órganos.

El objetivo de esta etapa es obtener datos sobre los efectos producidos en el animal después de una única exposición al medicamento o material de ensayo.

En esta etapa lo conveniente es utilizar menos sujetos de experimentación y optar por métodos estadísticos que lo permitan, así como la obtención de datos confiables y representativos. Existen reportes de toxicidad aguda aprobados por la agencia regulatoria *Food and Drug Administration* (FDA) en donde se usan desde 6 hasta 70 animales de experimentación.

La FDA es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de regular la multitud de productos medicinales de una manera tal que garantice la seguridad de los consumidores estadounidenses y efectividad de los medicamentos comercializados.

En el aspecto alimenticio, se encarga de regular el contenido en las etiquetas de los alimentos.

En México, la Secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), es la encargada de regular y controlar este rubro.

- **Etapas 2: Toxicidad sub- aguda**

Una vez determinada la toxicidad aguda, antes de administrar una dosis en seres humanos, el siguiente paso es la administración de porciones repetidas en un periodo de tiempo que dura días o semanas. El objetivo es obtener los efectos adversos que ocurren como resultado de una dosis diaria repetida de una sustancia química, o exposición a una sustancia química durante parte del ciclo de vida de un organismo (generalmente no excede del 10 % de su tiempo de vida). Con animales experimentales, el periodo de exposición puede variar de unos pocos días a seis meses. Durante este periodo se observan y registran parámetros como: comportamiento, consumo de agua y alimento, peso, análisis de excretas y toma de muestras sanguíneas.

- **Etapa 3: Toxicidad sub- crónica**

En esta etapa se desarrollan estudios para determinar los daños y efectos causados por la administración de fármacos en periodos largos, por ejemplo, en la administración de un antibiótico junto con los alimentos, para así definir la consecuencia en el metabolismo.

- **Etapa 4: Toxicidad crónica**

Se trata de estudios en donde se observan los efectos adversos que ocurren como resultado de dosis repetidas con una sustancia química sobre una base diaria, o exposición a la sustancia química durante la mayor parte de vida de un organismo (generalmente más del 50 %). Con animales experimentales, esto generalmente significa un periodo de exposición de más de 3 meses. Los estudios con exposición crónica durante 2 años, se hacen con ratas o ratones para evaluar el potencial carcinogénico de las sustancias químicas. En este periodo de estudio se evalúan efectos teratogénicos, carcinogénicos y mutagénicos.

Carcinogenicidad: se refieren a estudios en donde se observa la posibilidad de producir cáncer en animales. Observa la incidencia de los tumores espontáneos.

Genotoxicidad: son los estudios en donde se observa la capacidad para causar daño al material genético; el daño puede ser de tipo mutagénico o carcinogénico. Pueden identificar agentes mutagénicos y cuantificar el peligro que estos pueden representar en cuanto inductores de daño genético transmisible por herencia.

Teratogenicidad: estudia los efectos de las sustancias químicas en los sistemas reproductivos y neuroendócrinos del adulto y el embrión, el feto, el neonato y el mamífero prepuberal.

Proporciona información sobre el comportamiento de acoplamiento, fertilidad, progreso del embarazo y posparto.

Los modelos biológicos más usados en las etapas mencionadas son los ratones porque ofrecen grandes ventajas para el investigador como:

- Son de fácil manejo
- Se usan dosis modestas del fármaco
- Tienen un sistema inmune similar al de los seres humanos
- Los parámetros farmacológicos son extrapolables (comparables) a la especie humana.

Aquellos fármacos que cumplen con las características de seguridad y eficacia en las pruebas anteriores pueden pasar a la siguiente etapa.

Fase Clínica

El conocimiento de las características del fármaco generado en la fase preclínica, tal como la propiedad fisicoquímica, actividad farmacológica, farmacocinética, la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (sistema LADME) y toxicidad crónica, ofrecen una base de datos de seguridad que permite realizar la investigación a partir de una muestra de un ser humano hasta grandes grupos poblacionales.

Cualquier estudio sistemático que emplea un diseño elaborado cuidadosamente para efectuarse en humanos, sean estos voluntarios sanos o voluntarios enfermos, debe respetar los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, misma que describo posteriormente.

Las fases de Investigación Clínica son:

- Fase I

Consiste en la administración de un medicamento **a un ser humano sano** o grupos pequeños de personas en dosis únicas o múltiples, sin beneficio terapéutico o diagnóstico, con el fin de establecer parámetros farmacológicos iniciales.

El estado físico de los participantes se evalúa antes para cumplir con los criterios de inclusión en los estudios clínicos que ratifican su buen estado de salud con análisis de gabinete, biometría hemática y examen general de orina (EGO),

función cardiovascular, función renal, función hepática, pruebas inmunológicas ELISA y sustancias de abuso (en voluntarios sanos).

Se usan entre 20 a 100 voluntarios sanos.

La administración se puede hacer en pacientes con enfermedad cuando el mecanismo de acción del medicamento o aspectos éticos así lo requieran (VIH o cáncer).

El objetivo de esta fase es conocer la farmacocinética, tolerancia y seguridad del medicamento en el ser humano.

- **Fase II a**

Son ensayos clínicos (pilotos) que se realizan en **población seleccionada de pacientes con la enfermedad** o condición a ser tratada, diagnosticada o prevenida con el fin de determinar la eficacia y seguridad del medicamento.

Los objetivos pueden ser para determinar:

- dosis-respuesta,
- tipo de paciente,
- frecuencia de dosis; o
- preguntas de seguridad y eficacia.

- **Fase II b**

Son ensayos bien controlados para **evaluar eficacia y seguridad en pacientes que sufren de la enfermedad**. Estos estudios clínicos representan la demostración más rigurosa de la eficacia de un fármaco. También se le llaman estudios pivote.

Gran porcentaje de los medicamentos que llegan a esta fase son rechazados por su poca eficacia, alta toxicidad y pocas probabilidades de mantenerse en el mercado.

- Fase III a

En esta etapa **se administra un medicamento a grupos grandes de pacientes con la finalidad de definir la actividad terapéutica, identificar reacciones adversas, interacciones y efectos que pueden alterar su actividad farmacológica.**

Se realiza después de que se demostró la eficacia del fármaco, pero antes del sometimiento regulatorio de autorización sanitaria.

Estos estudios proveen datos muy importantes para la información que se utilizará para decidir la prescripción del medicamento (IPP) y su etiquetado en general.

Los medicamentos que llegan a esta fase tienen grandes posibilidades de conseguir la autorización y registro para su comercialización. Para lograr tal autorización, la autoridad regulatoria pide a la compañía patrocinadora un informe detallado de todas las pruebas realizadas desde la fase preclínica hasta esta fase.

- Fase III b

Son estudios clínicos que se realizan después del sometimiento regulatorio y *dossiers* relacionados, pero antes de que sea aprobado y lanzado.

En esta fase se incluyen los estudios de calidad de vida.

- Fase IV

Aquí se realizan estudios cuando el medicamento ya tiene autorización y registro por parte de la Secretaría de Salud y además se cuenta con información relativa sobre los riesgos potenciales que se pudieran presentar durante el uso prolongado y generalizado⁷.

1.2 Antecedentes de la Investigación Clínica.

Al revisar la historia, se pueden encontrar reseñas o referencias acerca de cómo se han llevado a cabo trabajos de investigación clínica como parte del desarrollo de la medicina. Por muchos siglos, desde Hipócrates hasta finales del siglo XIX, los hallazgos clínicos se consideraron sólo como “fortuitos o casuales”, en la tesis clásica de que “todo acto médico realizado en seres humanos había de tener por sí un carácter clínico (diagnóstico o terapéutico) y, por tanto, benéfico y sólo por accidente un carácter investigativo”, según apunta Roberto Mancini Rueda, en su artículo *Normas éticas para la investigación clínica*. De allí que únicamente era aceptado que se realizara en cadáveres, animales y condenados a muerte. En esta larga etapa, prevaleció absolutamente el principio ético de la beneficencia. Es decir, se procuraba no hacer daño y acrecentar al máximo los beneficios y disminuir los daños posibles⁸.

A mediados del siglo XIX y a principios del siglo XX, se ha establecido una forma diferente de ver la investigación clínica. Hasta entonces se afirmaba que nada que no fuera clínico (diagnóstico o terapéutico) podía justificarse como experimental, desde ese momento se comienza a señalar que solamente lo experimentado (lo validado), tiene aplicación clínica. Por lo tanto, la validación o investigación en seres humanos tiene que ser posible por sí y no sólo por accidente. Es en este periodo cuando sobresalió el **principio de la autonomía**, tanto de las personas que deben aceptar la investigación como sujetos de ella, como de los investigadores, que deben tener libertad para experimentar, ya que hasta entonces se creía cerradamente en la infalibilidad de las ciencias y los científicos.

Esta creencia se comprobó que no era cierta ante los dos acontecimientos ocurridos en los años mil novecientos cuarenta: la detonación sobre personas de dos bombas atómicas y las atrocidades llevadas a cabo por médicos en campos de concentración nazis.

Sumado a esto, tres proyectos de investigación en seres humanos sobresalientes fueron:

- El efectuado en la prestigiosa institución para niños con retraso mental, en Staten Island, Nueva York, en 1956. Se infectó deliberadamente con el virus de hepatitis a todos los niños recién ingresados, con el fin de buscar una vacuna. Argumentaron que todos los menores que habían ingresado anteriormente se habían infectado espontáneamente. Sin embargo, después se descubrió que en todos los casos, los padres o tutores legales habían dado su consentimiento por escrito, pero la investigación posterior (iniciada en 1971) determinó que había sido bajo coerción (se les amenazó con no recibirlos en el establecimiento si se negaban).
- Otro proyecto fue el realizado en el hospital judío de enfermos crónicos, en Brooklin, Nueva York, en 1963. En este caso se inyectaron células cancerosas a 22 ancianos, sin su consentimiento, para descubrir la capacidad de rechazo de dichas células que pudiesen tener pacientes sin cáncer. Un médico joven que se enteró de esto lo denunció a la justicia. Los investigadores que realizaron esta actividad se les suspendieron sus licencias y tiempo después quedaron excusados y mantenidos bajo vigilancia.
- El otro acontecimiento sucedió en Tuskegee, Alabama, entre 1932 y 1972. El caso es muy conocido debido a que trajo mayores consecuencias en 400 pacientes de raza negra enfermos de sífilis y que no se les informó sobre su enfermedad. Y, más aún, no se les indicó tratamiento, a pesar de conocerse poco después los beneficios de la penicilina. El objetivo del experimento era conocer y comparar el avance de esa enfermedad, con y sin terapia antibiótica. Entre esos años, los investigadores publicaron 13 artículos en revistas médicas de prestigio, sin que nadie pusiera una voz de alerta hasta 1972, que un periodista del New York Times denunció el hecho.

A estos ejemplos, otro caso es el de la talidomida, en 1962 en Alemania, que llevó a los principales organismos dedicados al control de los medicamentos (entre ellos la FDA estadounidense) a tomar medidas serias para regular más estrictamente la

investigación clínica, superando la idea de autorregulación como suficiente. Este acontecimiento se caracterizó por el nacimiento de bebés con focomelia (anomalía congénita que se caracterizaba por la carencia de las extremidades) a consecuencia de que las madres consumieron el medicamento con indicaciones de sedante y calmante de las náuseas durante los primeros tres meses del embarazo.

Ante dichas atrocidades, se originaron diferentes documentos que contienen principios éticos fundamentales en la investigación clínica. Los más destacados son:

- El Código de Núremberg, en 1947, que fue el primer Código Internacional de Ética para la investigación en seres humanos.
- La Declaración de Helsinki, en 1964.
- El informe Belmont, en 1978.
- Las Pautas del Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), en 1982.
- Las Normas de la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Prácticas Clínicas, en 1996.

Con base en el desarrollo normativo mencionado, las declaraciones anteriores establecen la necesidad de mecanismos regulatorios y de control en los países para las investigaciones en seres humanos.

Una guía de principios éticos universales, debe garantizar una investigación biomédica con las máximas garantías de respeto a los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes, sobre todo en grupos especialmente vulnerables.

Es necesario tomar en cuenta los antecedentes mencionados para comprender que la preocupación por las consecuencias de los actos médicos clínicos y de investigación clínica no es algo circunstancial, sino que obedece a un proceso de cambios enormes en el ámbito de la medicina y la salud, en el curso de la historia.

1.3 Bioética en la investigación clínica

El término bioética fue acuñado por Fritz Jahr en 1927, quien lo definió como la ética de las relaciones entre los seres humanos con los animales y la naturaleza. Otros referentes importantes en el desarrollo de la bioética aparecen en 1978, cuando se presenta la primera edición de la Enciclopedia de Bioética, editada por Warren T. Reich, en la que se define a la bioética como el estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y de la salud, examinadas a la luz de los valores y de los principios morales. A esta primera edición siguieron dos más en las que distintos conceptos fueron actualizados y analizados a la luz de los cambios que la disciplina bioética atravesaba. Las segundas y terceras ediciones, por disposiciones del propio Reich fueron encomendadas a Stephen G. Post y todo un grupo de trabajo que en 2003 la concluyeron con la inclusión de más de 110 artículos nuevos y nutridos de los viejos estudios y los viejos dilemas.

En 1979, Tom L. Beauchamp y James F. Childress publican el libro *Principles of Biomedical Ethics*, cuyo tema principal es el estudio de la ética biomédica. Dicha publicación fue la más representativa de esa época y, aún en nuestros días, continúa siendo una de las más empleadas, ya que en ella se basa una de las corrientes más extendidas en el ámbito de la bioética, mejor conocida como “principialismo”, en el que se pondera una tétrada clásica: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

A lo largo de las tres últimas décadas del siglo XX, el desarrollo de la cultura tecno-científica y el impacto de los movimientos de la sociedad civil, suscitaron una serie de acontecimientos de indudable importancia para el desarrollo de la bioética. Si bien en sus inicios la bioética fue de dominio básicamente anglosajón, posteriormente, a partir de los años ochenta, se extendió a los países europeos y ha tenido, desde los años noventa hasta la actualidad, un desarrollo que incluye a la región latinoamericana y una gran parte de países, por lo que actualmente se puede hablar de una bioética internacional con diferentes grupos, voces y análisis

particulares. Ejemplo de ello son los principios o postulados que establece la escuela europea: vulnerabilidad, dignidad, integridad y autonomía.

De igual forma, desde la perspectiva latinoamericana, los cuatro principios tradicionales no son suficientes. A ellos es necesario agregar nociones fundamentales como respeto a la dignidad; la salvaguarda de los derechos de las personas y su autonomía; la tolerancia; la inclusión; la solidaridad y la no discriminación como pautas no sólo orientadoras en el plano ético, sino que faciliten su aplicación práctica en diversos contextos.

Lo anterior es pertinente ya que ha sido señalado que siendo la desigualdad una realidad inobjetable en Latinoamérica, toda perspectiva ética y bioética deberá considerar dos postulados esenciales: la búsqueda de justicia y el ejercicio de la protección universal.

En suma, se acepta que la bioética emerge como resultado de tres aspectos:

- La aparición del paradigma de los derechos humanos, en el ámbito de la posguerra mundial y el movimiento de derechos civiles en Estados Unidos, ambos en su relación con la medicina y la salud
- El poderío y la ambigüedad moral del desarrollo científico y tecnológico, sus implicaciones para la supervivencia de la especie humana y el bienestar de las personas, así como el cuidado del medio ambiente; y
- Los problemas de justicia en el derecho a la protección universal y acceso a los servicios de salud⁹.

En la investigación clínica el proceso de investigar con seres humanos, está implícito y por tanto debe poseer una evaluación metodológica y ética estricta.

La moral se define como “el conjunto de normas autónomas interiores que regulan la actuación del ser humano en relación con el bien y el mal”. Por otro lado, la ética se define como el estudio o reflexión crítica de la moral y de la acción humana¹⁰.

La bioética se define como una disciplina científico-filosófica, cuyo objetivo es estudiar los principios éticos de la actividad médica y la biomedicina, en respuesta a los avances técnicos y científicos que abren nuevas perspectivas dentro de la medicina en desarrollo¹¹.

La biomedicina se refiere al estudio de los aspectos biológicos de la medicina. Su objetivo fundamental es investigar los mecanismos moleculares, bioquímicos, celulares y genéticos de las enfermedades humanas. La investigación biomédica se centra en distintas áreas temáticas como: la inmunología, la biología molecular, la biología celular, la farmacología molecular, entre otras.

Con ayuda de la biomedicina se puede desarrollar nuevos fármacos y técnicas para el tratamiento de enfermedades. Todo ello a partir de la comprensión de las bases moleculares de las distintas patologías, como las enfermedades infecciosas, inmunes, neurodegenerativas, el cáncer, etc¹².

Con la revolución científica en las ciencias genómicas, neurociencias y biotecnología surgió el término de bioética (siglo XX).

Como consecuencia a esta revolución científica se dio un gran avance en el conocimiento de las ciencias de la vida por lo cual fue necesario la conjunción de otras disciplinas como derechos humanos, sociología, filosofía, antropología, ecología, psicología, entre otras, para formar nuevos valores y principios.

Según Ruy Pérez Tamayo, profesor emérito de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México es un país subdesarrollado en materia de bioética debido a que los diputados y senadores no tienen suficiente información ética para legislar¹³.

La bioética es “el conocimiento de cómo usar el conocimiento” y su objetivo es regular el comportamiento humano hacia la biosfera, siempre pensando en la conservación de la vida en sus diferentes manifestaciones: nacer, vivir y morir. Por ejemplo, debemos tener valores, principios, códigos, normas, legislaciones que regulen los dilemas entre los temas de reproducción asistida, clonación

reproductiva, maternidad sustituta, drogas, fármacos, medicamentos, aborto, suicidio asistido (*sic*), eutanasia, entre otros¹⁴.

En la actualidad, los avances tecnológicos y el conocimiento permiten interactuar con la naturaleza de manera que hace unos años hubiera sido imposible. Estas acciones pueden traer consigo alteraciones al medio ambiente, a los ecosistemas, a la biodiversidad y a la vida en general. Es por ello que la bioética tiene un lugar importante en el debate contemporáneo.

Pérez Tamayo, señala que el concepto de bioética es confuso y se le relaciona fundamentalmente con la medicina, lo cual es un error.

Asegura que en el momento en que empiezan los problemas que requieren reglas éticas, deben aparecer los juristas, los médicos y biólogos, pues quienes determinan el comportamiento moral no son los filósofos.

No cabe duda que el derecho internacional y los derechos humanos, así como los sistemas jurídicos internos de los estados, tienen en el genoma humano y en la bioética, dos de los más grandes desafíos de los tiempos modernos. Se les han dado diferentes respuestas jurídicas y un insuficiente tratamiento político-normativo y legislativo, debido a que la mayoría de los sujetos y actores ignoran aspectos básicos del régimen jurídico aplicable a la bioética y al genoma humano, los derechos y obligaciones derivados, el papel que deben jugar las instituciones al interior y al exterior de los estados y la propia sociedad civil internacional en la tarea ordenadora del fenómeno en cuestión que corresponde coordinar a la ciencia jurídica, asevera Juan Carlos Velázquez Elizarrarás¹⁵.

Con el propósito de mejorar el conocimiento que enfrentan la problemática genómica y bioética, las universidades y los institutos a través de los académicos e investigadores han contribuido a ampliar el criterio y a mejorar el conocimiento que el juez y el legislador enfrentan. De esto depende no sólo la calidad de las normas producidas, el contenido de las líneas rectoras y la validez y eficacia de las leyes y reglamentos, sino también la evolución de la costumbre y la correcta

interpretación del derecho para obtener una jurisprudencia depurada y precisa, en los ámbitos de su aplicación interna e internacional. Ello explica la realización de importantes estudios, reuniones y debates para plantear soluciones sociales, éticas y legales mediante la emisión de documentos, resoluciones, declaraciones y convenios internacionales enmarcados en el derecho internacional público y privado.

Los organismos internacionales contribuyentes a las resoluciones del derecho internacional del genoma humano y la bioética son principalmente los afiliados al sistema de Naciones Unidas como la UNESCO, la OMS y la Asamblea General. La Asamblea General es el órgano principal de las Naciones Unidas. En ella están representados todos los estados miembros, entre ellos México. Dentro de las funciones de dicha Asamblea están: votar sobre cuestiones importantes, tales como la de paz y seguridad internacional.

Así mismo también destacan importantes organizaciones no gubernamentales como el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), la Asociación Médica Mundial (AMM), la Organización Internacional del Genoma Humano, las cuales pretenden armonizar las leyes y reglamentos de los diferentes sistemas jurídicos procediendo a fijar ciertos principios cuya función es la de construir una guía para que estas investigaciones sigan conductas acordes a los derechos humanos¹⁶.

Velázquez Elizarrarás enfatiza que la recepción del derecho internacional en materias de genoma humano y bioética en el sistema jurídico de México y el desarrollo jurídico- legislativo interno alcanzado, los debates generados en ambas cámaras del congreso mexicano reflejan por un lado, el interés por regular ambas temáticas cuyo conocimiento impacta múltiples áreas, mientras por el otro, muestran la ignorancia político- jurídica de los señores legisladores al confundir, por ejemplo, a la clonación humana con la investigación del genoma humano, que si bien sí tienen relación, pero no son lo mismo.

La realización de experimentos médicos en humanos cuando se mantienen dentro de los límites bien definidos, satisfacen generalmente la ética de la profesión médica. Los protagonistas de la práctica de experimentos en humanos justifican sus puntos de vista basándose en que tales experimentos dan resultados provechosos para la sociedad, que no pueden ser procurados mediante otro método de estudio. Sin embargo deben conservarse ciertos principios básicos para poder satisfacer conceptos morales, éticos y legales.

Algunas disposiciones del sistema jurídico mexicano protegen indirectamente ciertos aspectos como el consentimiento informado, el derecho a la salud, el derecho a la privacidad, pero hoy en México el genoma humano sigue desprotegido y la bioética confundida, por lo que las personas y sus derechos humanos pueden verse seriamente afectados, concluye Velázquez Elizarrarás.

1.4 Comités de ética

Un comité de ética es una organización independiente (un consejo de revisión o un comité institucional, regional, nacional o supranacional), integrado por profesionales médicos, científicos y miembros no médicos ni científicos, cuya responsabilidad es confirmar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio. Otra función de los comités es proporcionar una garantía pública de esa protección, a través, de la revisión y aprobación favorable del protocolo del estudio, la capacidad de los investigadores, las instalaciones en donde se realizará el estudio, los métodos y materiales que se usarán luego de obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio.

El estado legal, la composición, función, los requerimientos regulatorios y de operación de los comités de ética pueden diferir entre los países. Sin embargo, todos los comités de ética deben actuar de acuerdo a las buenas prácticas clínicas¹⁷, mismas que se describirán más adelante.

En México la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA) es la encargada de verificar el funcionamiento de los comités de ética en investigación. Esta Comisión es un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud con autonomía técnica y operativa, responsable de definir las políticas nacionales que plantea esta disciplina.

Sus objetivos son:

- Establecer políticas públicas en salud vinculadas con la temática bioética
- Fungir como órgano de consulta nacional sobre temas específicos de bioética
- Propiciar debates sobre asuntos bioéticos con la participación de los diversos sectores sociales
- Fomentar su enseñanza en atención médica y en atención en salud
- Promover la creación de Comisiones Estatales de Bioética
- Promover que en las instituciones de salud públicas y privadas se organicen y funcionen Comités Hospitalarios de Bioética y Comités de Ética de Investigación con las facultades que les otorguen las disposiciones jurídicas aplicables
- Apoyar la capacitación de los miembros de los comités
- Establecer y difundir criterios para el desarrollo de las actividades de los comités¹⁸.

De acuerdo a lo anterior se puede decir que todas las acciones estarán encaminadas a propiciar la aplicación de la ética legal. Sin embargo, la distancia que existe entre el normar y el operar es enorme, sobre todo en países del llamado tercer mundo, debido a que las condiciones en que se lleva a cabo la investigación no es homogénea en las diversas instancias donde se realiza. No es lo mismo realizar investigación financiada en el Instituto Nacional de Salud Pública que es un centro que cuenta con la vinculación de universidades extranjeras, que hacer investigación en alguna institución educativa en donde el presupuesto destinado a la investigación está condicionado por diferentes tipos de parámetros

como por ejemplo la productividad del investigador, el número de publicaciones, los trabajos de tesis dirigidos, etc.

Por todo lo anterior queda claro que en la medida que se busque dar solución a encontrar las condiciones idóneas para hacer investigación, el informarnos y formarnos en la normatividad vigente a nivel internacional y nacional, el elevar el nivel de escolaridad de la población demandante de servicios de salud, el mejorar el nivel de vida de la población, el establecer diferentes parámetros para evaluar la actividad investigativa y científica, el obligar a estudiantes de posgrado a hacer investigación cuando no tienen ni el interés ni la formación metodológica para hacerlo, cuando tengamos el interés de modificar todo ello, es entonces cuando podremos empezar a cambiar y hacer congruente lo ético con lo moral.

Es necesario reflexionar sobre la práctica tanto de investigación como de formación de recursos humanos, observar la propia actitud ante lo que sabemos que se debe hacer y no lo hacemos.

La creación de Comités de Ética en Investigación no es sencilla, existe un gran desconocimiento de qué son, cómo funcionan y para qué sirven. Esta ignorancia propicia la desconfianza entre médicos y otros profesionales de la salud, que ven en ellos instancias que buscan entorpecer o controlar determinadas actividades clínicas o de investigación.

También los comités pueden ser considerados como una carga burocrática más de la institución hospitalaria. El paciente o sus familiares pueden pensar que el comité de ética está coludido con el médico o la administración del hospital en su perjuicio. La carencia de personas capacitadas en bioética es otro de los problemas que se enfrenta con la creación de comités.

El reto para lograr la creación de comités es que exista una regulación legal básica pero flexible para que cada centro de salud cuente con uno, según sus propias necesidades y posibilidades. Además es de vital importancia la elección de las

personas que integren los comités, deben ser conocedoras de su campo profesional en bioética y deben estar comprometidas con el quehacer del comité¹⁹.

Dada la actual creciente complejidad de la investigación biomédica en la que entran en juego factores éticos, técnicos, humanos y administrativos, los sistemas de evaluación de los mismos, por parte de los comités de ética en investigación han tenido que evolucionar. Sin embargo, el objetivo primordial y en ocasiones el único de todos ellos, es la protección de los sujetos de investigación (pacientes, controles e investigadores). Este es un concepto que a veces es olvidado por los mismos investigadores y por ello no es raro que se sientan incómodos con algunos dictámenes que elaboran los comités.

Un análisis no publicado de los proyectos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, mostró que la principal razón por la que los proyectos no son aprobados durante la primera vuelta es por la elaboración de consentimientos informados deficientes. Esto incluye:

- Extensiones interminables
- Lenguajes técnicos poco accesibles al común de las personas no familiarizadas con vocabularios especializados
- Número incompleto de testigos
- Falta de información de quién pagará los estudios de investigación
- Falta de aclaración de los efectos adversos, e incluso de los
- Beneficios del estudio.

En el caso de los ensayos clínicos controlados financiados por la industria farmacéutica, la extensión del consentimiento informado se ha convertido en un factor de discusión continua. Se trata de documentos algunas veces de más de 30 páginas cuya sola lectura no solo es tediosa por lo técnicamente complicada, sino que también carece de sentido común ya que es un texto dirigido a personas con incapacidades propias de su enfermedad. De acuerdo a la opinión del Dr. José Alberto Ávila Funes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, este problema no parece tener solución próxima, pues al ser

ensayos multicéntricos, los patrocinadores se rehúsan a aceptar los cambios propuestos por los comités con el argumento de que deben usar un documento único en todos los centros participantes²⁰.

La segunda causa por la que los protocolos de investigación son rechazados o no aprobados en la primera vuelta es la metodología inadecuada. Esto generalmente traduce incongruencia de las hipótesis planteadas con los métodos propuestos para contestarlas, incluyendo a los estadísticos. La noción detrás de este aserto es que si un protocolo es metodológicamente incorrecto es éticamente inaceptable, ya que esto implica someter a los participantes en la investigación a riesgos innecesarios que darían resultados no analizables o erróneos. La solución es buscar asesorías de las unidades de investigación.

A la metodología inadecuada le sigue un aspecto muy relacionado: el cálculo inadecuado o inexistente del número de muestra.

Por último, la inducción de síntomas o signos es un problema por el que son rechazados aproximadamente el 6% de los proyectos de investigación. Este es un aspecto ético de mucha importancia ya que supone suspender algún medicamento para que aparezca el síntoma o signo que precisamente se está tratando de controlar. La incongruencia ética de esta conducta salta a la vista, pues ésta es una recomendación que el médico/investigador seguramente no haría en su consultorio²¹.

1.5 Unidades Habilitadas de Apoyo al Predictamen

Actualmente, en relación a la revisión de protocolos de investigación clínica en México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) dio un giro a la política de revisión de los protocolos.

El 5 de marzo de 2014, Mikel Arriola, responsable de la COFEPRIS, autorizó a los Institutos Nacionales de Salud y la Comisión Coordinadora de Hospitales de Alta Especialidad, realizar el pre-dictamen de protocolos clínicos que tiendan al

desarrollo de tratamientos que mejoren la vida de los mexicanos y alienten la investigación y la innovación farmacéutica en México.

Al entregar los reconocimientos como terceros autorizados a ocho institutos nacionales, el comisionado aseguró que con este cambio en la política de protocolos clínicos los tiempos para realizar ensayos se reducirán en 66% al pasar de tres meses a un mes.

Explicó que una vez que los institutos predictaminen los protocolos clínicos, se tardará alrededor de 20 días hábiles en la aprobación final de los mismos, lo que volverá competitivo a México a nivel mundial en materia de innovación y competitividad de la industria farmacéutica.

Arriola expuso que con este giro se busca abrir una ventana de oportunidad.

“Queremos que se investigue más en México, en pacientes mexicanos, que se desarrollen más y mejores tratamientos y que las grandes farmacéuticas globales inviertan más en el país en investigación e innovación aprovechando el rigor científico de los institutos”, subrayó.

Por su parte, Guillermo Ruíz Palacios, titular de la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, afirmó que los investigadores que trabajarán en este pre-dictamen de protocolos clínicos, es personal que toda su vida se ha dedicado a la investigación.

“Ello permitirá tener un proceso de calidad, eficiencia y la ética profesional que se requiere para desarrollar de manera transparente este trabajo”, dijo.

Mencionó que después de la UNAM, los investigadores de salud, de estas instituciones y hospitales, tienen un alto reconocimiento no sólo nacional, sino internacional.

Ruíz Palacios dejó en claro que en el pre-dictamen de protocolos clínicos se cuenta con varios filtros para evitar algún conflicto de interés; mientras que Arriola

aseveró que si bien los Institutos Nacionales de Salud ayudarán a esta evaluación de protocolos, la responsabilidad sigue siendo de la COFEPRIS²².

Los institutos terceros autorizados son:

- Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Instituto Nacional de Cancerología
- Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
- Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas
- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
- Instituto Nacional de Rehabilitación
- Instituto Nacional de Salud Pública
- Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad

Dichos terceros autorizados también son llamados Unidades Habilitadas de Apoyo al Predictamen (UHAP)²³.

Cabe resaltar que al día de la realización del presente trabajo sólo está funcionando el Instituto Nacional de Salud Pública y la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE).

Estas unidades se crean entre COFEPRIS y la CCINSHAE.

La Unidad Habilitada de Apoyo al Predictamen de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (UHAP-CCINSHAE), recibe, evalúa y emite el predictamen a cada una de las solicitudes de evaluación de protocolos de investigación para la salud en seres humanos que recibe, siempre dentro de un marco ético y legal; para coadyuvar a prevenir, disminuir y evitar cualquier riesgo sanitario en el uso y manejo de los insumos y procedimientos que involucren los protocolos propuestos, así como salvaguardar los derechos y bienestar de los sujetos que participan en la investigación²⁴.

Cabe destacar que continúa vigente el proceso tradicional en COFEPRIS para someter un trámite de protocolo y éste sea autorizado. La UHAP es una alternativa para obtener el predictamen de algún protocolo de investigación²⁵.

El procedimiento general de atención de la Unidad Habilitada de Apoyo al Predictamen es:

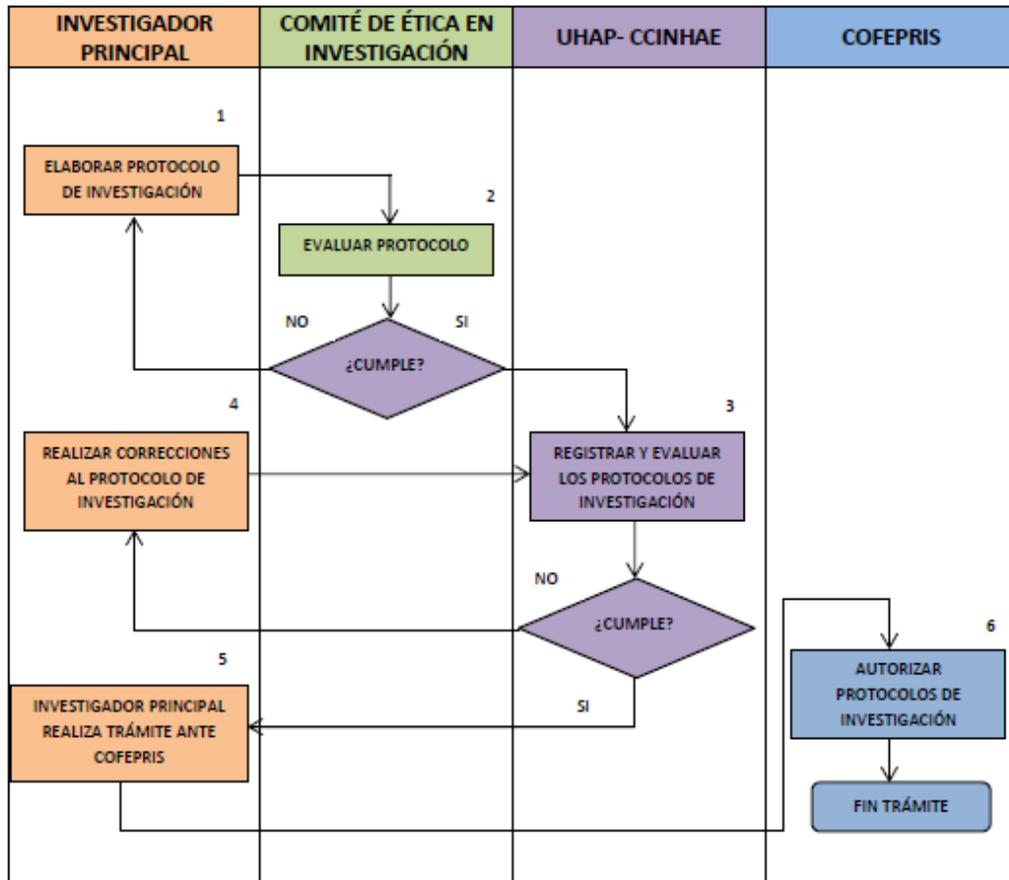


Figura 1. Procedimiento general de atención de la Unidad Habilitada de Apoyo al Predictamen²⁶.

Con este nuevo marco regulatorio de predictamen, se busca que México sea de los diez primeros países donde se realice investigación clínica con calidad y con procesos claros y definidos.

Además, con el esquema de habilitación, se espera:

- Aumentar la competitividad a nivel mundial y la inversión en investigación en México por medio de procesos regulatorios eficaces y eficientes; dando como resultado tiempos regulatorios reducidos hasta dos terceras partes del tiempo establecido
- Consolidar la evaluación técnica y científica de los protocolos de investigación en seres humanos en apego a los estándares nacionales e internacionales, haciendo uso de la capacidad técnica del personal de los Institutos Nacionales de Salud
- Alentar la inversión en investigación clínica en los INSalud que cuentan con una infraestructura física y técnica competitiva a nivel internacional
- Fomentar la transparencia de los requisitos normativos en los INSalud así como la conciencia regulatoria para el cumplimiento de los mismos²⁷.

1.6 Participantes en la investigación clínica

Dentro de una investigación clínica los comités y personas involucradas son:

- *Comité de Investigación:* se encarga de evaluar la calidad técnica y el mérito científico de la investigación propuesta, formulando la opinión correspondiente, y emite el dictamen que, en su caso, debe contener la opinión de los Comités de Ética en Investigación y de Bioseguridad.
- *Comité de Ética en Investigación:* evalúa y dictamina los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético procedentes, para lo cual revisará los riesgos y los beneficios de la investigación, así como la carta del consentimiento informado del sujeto que será objeto de investigación, entre otros elementos, para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación, así como dar seguimiento a dichas recomendaciones. También se encarga de elaborar los lineamientos y guías éticas para la realización de investigación en seres humanos de la institución de salud a la que pertenecen.

- *Comité de Bioseguridad*: emite la opinión técnica de los aspectos de bioseguridad de las investigaciones propuestas, mediante la revisión de las instalaciones, los materiales y métodos involucrados, entre otros elementos, a fin de garantizar el resguardo de la integridad física biológica del personal ocupacionalmente expuesto, así como de los sujetos de investigación, la comunidad y el medio ambiente²⁸.

El estado legal, la composición, función, los requerimientos regulatorios y de operación de los comités pueden diferir entre los países, pero deben permitir que actúen de acuerdo con la Buena Práctica Clínica (*Good Clinical Practice, ICH*).

- *Paciente*: también considerado como sujeto de estudio. Es un individuo que participa en una investigación clínica ya sea como receptor del producto en investigación o como un control. Dentro de su participación en el estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.
- *Investigador*: es el profesional de la salud responsable de conducir, coordinar, dirigir y vigilar la ejecución de una investigación clínica. Debe contar con todas las calificaciones especificadas por los requerimientos regulatorios aplicables y mostrar evidencia de dichas calificaciones a través de su *curriculum vitae* actualizado y cualquier otra documentación relevante solicitada por el patrocinador, el comité de ética en investigación y la autoridad regulatoria.
- *Patrocinador*: es la compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar, controlar y financiar la investigación clínica. Puede transferir cualquiera o todas sus tareas y funciones relacionadas con la investigación a una organización de investigación por contrato (Contract Research Organization, CRO), pero la responsabilidad final de la calidad e integridad de los datos del estudio siempre recaerán en el patrocinador.

- *Contract Research Organization, CRO*: es una organización contratada por el patrocinador para realizar una o más de las labores y funciones de éste relacionadas con la investigación. Dentro de esta organización, el monitor clínico participa como la línea principal de comunicación entre el patrocinador y el investigador. El monitor es quien debe asegurarse de que el estudio sea conducido y documentado apropiadamente para que progrese, supervisa que el personal del sitio esté al tanto de sus obligaciones, se cumpla con el protocolo de investigación y con las reglas de la buena práctica clínica, así como con las regulaciones a las que el estudio esté sujeto.

Un aspecto importante mencionado en el simposio "*Investigación Clínica en México*", realizado en la unidad académica de Médica Sur, el 21 de Noviembre de 2013, fue que para que se lleven a cabo adecuadamente los lineamientos de la buena práctica clínica, desde el punto de vista de la CRO, el monitor clínico, no debe atender más de tres estudios clínicos diferentes ni más de nueve centros de investigación al mismo tiempo. Esto debido a la carga de trabajo que no le permitiría tener control en la conducción de cada estudio ni de cada centro. Como consecuencia podría afectar la credibilidad de los datos generados en cada caso²⁹.

Capítulo 2. Códigos éticos y lineamientos internacionales en la investigación clínica

Este capítulo contiene el desarrollo normativo internacional, como son los códigos y lineamientos surgidos como consecuencia de las atrocidades médicas en la investigación clínica.

2.1. Código de Nüremberg

El Código de Nüremberg es un decálogo que surgió al finalizar la Segunda Guerra Mundial (1947) tras el juicio por homicidio, tortura y otras atrocidades cometidas en nombre de la ciencia y la medicina de algunos médicos y científicos nazis, al realizar investigaciones con personas que se encontraban en los campos de concentración.

Este Código establece los diez principios básicos que deben tenerse en cuenta para realizar investigación en seres humanos. Ha sido modificado varias veces con la intención de que la integridad de la persona se respete lo más posible durante los ensayos clínicos.

El Código de Nüremberg declara los siguientes puntos:

- 1) El consentimiento voluntario del sujeto es absolutamente esencial. Esto se refiere a que la persona involucrada debe tener capacidad legal para dar su consentimiento; debe estar situada en tal forma que le permita ejercer su libertad de escoger, sin la intervención de cualquier otro elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor posterior para obligar a coacer, y debe tener el suficiente conocimiento y comprensión de los elementos de la investigación para permitirle tomar una decisión correcta. Este último elemento requiere que antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto sometible al experimento debe explicársele la naturaleza, duración y propósito del mismo, el método y las formas mediante las cuales se conducirá, todos los inconvenientes y riesgos que pueden presentarse, y

los efectos sobre la salud de la persona que pueden derivarse posiblemente de su participación en el experimento.

El deber y la responsabilidad para determinar la calidad del consentimiento recaen sobre el individuo que inicia, dirige o toma parte del experimento. Es un deber personal y una responsabilidad que no puede ser delegada a otra persona con impunidad.

- 2) El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad, que no sean procurables mediante otros métodos o maneras de estudio y no debe ser escogido al azar ni ser de naturaleza innecesaria.
- 3) El experimento debe ser diseñado y basado en los resultados obtenidos mediante la experimentación previa con animales y el pleno conocimiento de la historia natural de la enfermedad u otro problema bajo estudio de modo que los resultados anticipados justifiquen la realización del experimento.
- 4) El experimento debe ser conducido de manera tal que evite todo sufrimiento y daño innecesario, sea físico o mental.
- 5) Ningún experimento debe ser conducido donde hay una razón a priori para asumir que puede ocurrir la muerte o daño irreparable, menos en aquellos experimentos donde los realizadores del mismo, también sirvan como sujetos de experimentación.
- 6) El grado de riesgo tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema a ser resuelto por el experimento.
- 7) Se deben proveer las precauciones adecuadas y tener facilidades óptimas para proteger al sujeto involucrado de la más remota posibilidad de lesión, incapacidad o muerte.
- 8) El experimento debe ser conducido únicamente por personas científicamente calificadas. El grado más alto de técnica y cuidado deben ser requeridos durante todas las etapas del experimento, bien de quienes lo conducen así como de los que toman parte de éste.

- 9) Durante el curso del experimento el sujeto debe tener la libertad de poner fin a éste, si ha llegado al estado físico o mental donde la continuación del experimento le parece imposible.
- 10) Durante el curso del experimento el científico que lo realiza debe estar preparado para interrumpirlo en cualquier momento, si tiene razones para creer (en el ejercicio de su buena fe, habilidad técnica y juicio cuidadoso) que la continuación del experimento puede resultar en lesión, incapacidad o muerte para el sujeto bajo experimentación³⁰.

Para que se cumpla lo establecido en dicho Código, es necesaria la cooperación de cada trabajador que esté involucrado en un estudio clínico.

Este documento fue el primer código internacional de ética para la investigación en seres humanos. Con él inicia formalmente la ética de la investigación en seres humanos, orientada a impedir toda repetición (por parte de los médicos y los investigadores en general) de violaciones a los derechos y siempre a favor del bienestar de las personas.

Este código fue la base para la realización de la Declaración de Helsinki.

2.2. Declaración de Helsinki

La investigación en biomedicina y en ciencias de la salud ha sido un instrumento clave para aumentar el bienestar de los ciudadanos, así como para prolongar su expectativa de vida. La preocupación por la protección de los sujetos que participan en una investigación, ha dado lugar a diferentes códigos éticos que han servido de referencia tanto para la comunidad científica, como para los comités responsables de ejercer un control ético de la investigación, así como para el resto de agentes implicados en la investigación, tales como promotores o autoridades sanitarias.

Con el objetivo de establecer un control ético de la investigación, la Asociación Médica Mundial (AMM), en su reunión celebrada en Helsinki en 1964, promulgó la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para la

investigación médica en seres humanos, incluida la investigación con material humano (muestras biológicas) y con información identificable (datos personales). Los principios de la Declaración de Helsinki han sido una referencia internacional en ética de la investigación, que se han incorporado en varias legislaciones nacionales.

La Declaración ha sido sometida a siete revisiones como consecuencia, por un lado, de la publicación de investigaciones consideradas como “no éticas”, y como adecuación, por otra parte, a los avances de la ciencia y de los sistemas de información.

El 19 de octubre de 2013, en Fortaleza (Brasil), se llevó a cabo la séptima revisión de la Declaración de Helsinki. El objetivo fue analizar los aspectos más destacados, resaltando los puntos fuertes y las debilidades de la más reciente revisión.

Se añadieron principios que inciden en una mayor protección de los participantes en la investigación, exigiendo la compensación y tratamiento de los daños relacionados con la investigación. Otra incorporación es la exigencia de enviar el informe final de los estudios a los Comités de Ética en Investigación, lo que facilita el seguimiento de las condiciones de realización de la investigación

Sin embargo, este documento presenta aspectos controvertidos que se han mantenido en las sucesivas revisiones y que no han sido modificados. Por otra parte, además de recoger enunciados que pueden interpretarse de forma ambigua, contiene también algunas deficiencias, que se espera se subsanen en futuras revisiones.

Los aspectos modificados en la más reciente revisión son:

Principios generales

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en la investigación médica.	4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en la investigación médica.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.	8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

Riesgos, costos y beneficios

Versión de Fortaleza 2013.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

Privacidad y confidencialidad

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.	24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Comités de ética de investigación

Versión de Fortaleza 2013.

Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, y debe ser debidamente calificado.

Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Requisitos científicos y protocolos de investigación.

Versión de Fortaleza 2013.

El proyecto y método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

Grupos y personas vulnerables.

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
<p>9. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Éstas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.</p>	<p>19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.</p>
<p>17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.</p>	<p>20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.</p>

Consentimiento informado

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
<p>33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.</p>	<p>26. Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio</p>
<p>25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez</p>	<p>32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación.</p>

Uso de placebo

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
<p>32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:</p> <ul style="list-style-type: none">- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento.	<p>33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:</p> <ul style="list-style-type: none">- Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o- Cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y seguridad de una intervención, el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso del placebo o ninguna intervención. <p>Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.</p>

Estipulaciones post ensayo

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
14. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas	22. En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.
33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios	34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores (patrocinadores), investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.	35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

Versión de Seúl 2008	Versión de Fortaleza 2013
<p>35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia.</p>	<p>37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia.</p>

Aunque la última actualización de la Declaración de Helsinki incluye varios principios que inciden en una mayor protección de los sujetos que participan en la investigación, representando una mejoría significativa sobre versiones previas, aún contiene principios que requieren clarificación y una mayor exigencia de protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en la investigación³¹.

En la actualidad la Declaración está siendo revisada nuevamente, considerando los nuevos progresos en biotecnología que introducen otros criterios de protección de los derechos de las personas concordantes con dichos avances.

La promulgación de esta Declaración, constituyó el cuerpo básico de principios que fueron incorporados desde entonces a las numerosas normas de

investigación que han surgido en los diferentes ámbitos de la investigación biomédica.

La declaración de Helsinki es un documento sobre bioética en investigación que perfecciona al Código de Nüremberg, desde el punto de vista procedimental y sustantivo.

2.3. Informe Belmont

En 1978 aparece el Informe Belmont como consecuencia de un estudio realizado en Tuskegee, Alabama, sobre la sífilis latente en más de 400 personas de raza afroamericana de bajos recursos, a las cuales se les negó el tratamiento, estando éste disponible, con la finalidad de conocer el curso natural de la enfermedad.

Esto, aunado a la falta de los estándares éticos a lo largo de todo el estudio, impulsó a que se estableciera la “Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en la Investigación Biomédica y Conductual” (*National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*).

En este Informe se describen los principios básicos sobre los que se apoyará el desarrollo posterior no sólo de la investigación clínica sino de toda la bioética médica. Es decir, se trata de los principios de:

- Respeto
- Beneficencia y
- Justicia

El Informe Belmont dice que cuando un sujeto sea considerado a participar en un trabajo de investigación, éste lo deberá hacer de manera voluntaria y con la información adecuada, es decir, se le debe tratar con respeto en función de ser considerado un individuo como agente autónomo y en caso de que el individuo presente una autonomía disminuida, éste deberá ser sujeto de protección. Además se deberá sumar el aseguramiento de su bienestar, lo cual se define

como beneficencia que estará basada en dos reglas fundamentales: 1) No causarle daño y 2) maximizar los beneficios y disminuir los posibles daños.

El resultado de la beneficencia establece que tendrá que ser distribuido con equidad, lo cual corresponde al tercer elemento de este Informe que se refiere a la justicia.

Como resultado a estos tres principios está la obligatoriedad de recabar el consentimiento informado en el caso de sujetos capaces de otorgarlo y la necesidad de tutela efectiva de los incapaces o especialmente vulnerables como niños, enfermos comatosos o disminuidos psíquicos; la exigencia de un balance entre riesgo y beneficios; y la selección equitativa de sujetos de experimentación.

Cabe señalar que aunque en la actualidad existe consenso en la aceptación de los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, no existe consenso ni en la fundamentación de estos principios ni en su jerarquización en caso de conflicto³².

2.4. Pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS*) es una institución internacional no gubernamental que tiene relaciones oficiales con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Fue fundado bajo el amparo de la OMS y de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) en 1949.

A finales de la década de los setentas, CIOMS, en asociación con la OMS, empezó a trabajar en ética de la investigación biomédica, con la finalidad de establecer pautas para indicar el modo en que los principios éticos que debieran guiar la conducta de la investigación biomédica en seres humanos, establecidos por la Declaración de Helsinki, podían ser aplicados en forma efectiva, especialmente en los países en desarrollo, considerando sus circunstancias

socioeconómicas, sus leyes y regulaciones, así como sus disposiciones ejecutivas y administrativas.

El resultado de la tarea CIOMS/OMS culminó en 1982, con la *Propuesta de Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos*.

En el periodo siguiente comenzó la pandemia de VIH/SIDA, con las consiguientes propuestas para realizar ensayos de vacunas y medicamentos a gran escala para su tratamiento. Esta situación hizo surgir nuevos temas éticos no considerados durante la preparación de la *Propuesta de Pautas*.

Como consecuencia de la revisión de la Declaración de Helsinki (en 1975), fue oportuno revisar y actualizar las Pautas de 1982. El resultado fue la aparición de dos conjuntos de pautas: las *Pautas Internacionales para Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos*, en 1991, y las *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos*, en 1993.

Después de 1993 surgieron temas éticos para los cuales las Pautas de la CIOMS no tenían disposiciones específicas. Se referían, principalmente, a ensayos clínicos controlados con patrocinadores e investigadores externos efectuados en países de bajos recursos, y al uso de comparadores diferentes de una intervención de efectividad comprobada. El tema en debate era la necesidad de obtener soluciones de salud pública tecnológicamente apropiadas y de bajo costo, especialmente para el tratamiento del VIH/SIDA, por medio de medicamentos y vacunas cuyo costo pudiesen afrontar los países más pobres.

La revisión y actualización de las Pautas de 1993 comenzó en diciembre de 1998. Los consultores de la CIOMS prepararon un primer borrador, el cual fue revisado por el comité directivo de redacción en mayo de 1999.

En marzo del 2000, en Ginebra, se realizó una reunión con el propósito de revisar y analizar las materias conflictivas de las Pautas. Como resultado se publicó el título *Biomedical Research Ethics: Updating International Guidelines. A consultation* (Ética de la Investigación Biomédica: Una consulta para la

actualización de las pautas internacionales, diciembre de 2000). La versión revisada fue puesta a disposición en el sitio web de la CIOMS en Junio del 2001. Algunos puntos de vista fueron antagónicos, especialmente sobre los ensayos controlados por placebo. La siguiente versión fue puesta a disposición en el sitio web de la CIOMS en enero de 2002.

El nuevo texto del año 2002, que sustituyó al de 1993, establece principios éticos generales, un preámbulo y 21 pautas, con una introducción y una breve descripción de anteriores instrumentos y pautas. Al igual que las pautas de 1982 y 1993, está destinado a orientar, especialmente a los países de escasos recursos, en la definición de *Pautas nacionales sobre ética de la investigación biomédica*, aplicando estándares éticos en condiciones locales, y estableciendo o redefiniendo mecanismos adecuados para la evaluación ética de la investigación en seres humanos.

Este documento es el tercero de una serie de pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos propuesta por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) desde 1982. Su alcance y preparación refleja la transformación ocurrida en el campo de la ética de la investigación en casi un cuarto de siglo desde que CIOMS ofreció por primera vez esta contribución a las ciencias médicas y a la ética de la investigación. Las Pautas CIOMS, con su manifiesta preocupación por aplicar la Declaración de Helsinki en los países en desarrollo, reflejan necesariamente las condiciones y requerimientos de la investigación biomédica en estos países y las implicaciones de la investigación multinacional o transnacional en que ellos podrían ser partícipes.

La formulación de pautas éticas difícilmente resolverán por sí solas todas las dudas morales asociadas con la investigación biomédica en seres humanos. Sin embargo, estas pautas pueden llamar la atención de patrocinadores, investigadores y comités de evaluación sobre la necesidad de considerar

cuidadosamente las implicaciones éticas de los protocolos, de la conducción y así orientar la investigación biomédica hacia elevados niveles científicos y éticos.

Desde la publicación de las Pautas CIOMS de 1993, varias organizaciones internacionales han formulado pautas éticas para ensayos clínicos. Entre ellas se incluye *Guidelines for Good Clinical Practice for Trials on Pharmaceutical Products* (Pautas para Buenas Prácticas Clínicas en Ensayos de Productos Farmacéuticos), 1995, de la Organización Mundial de la Salud, y *Guidelines on Good Clinical Practice* (Pautas para una Buena Práctica Clínica), 1996, de la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Fármacos para Uso Humano, ICH), diseñadas para asegurar que los datos generados por los ensayos clínicos sean mutuamente aceptables por las autoridades reguladoras de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos³³.

Atendiendo a la existencia de diversas normativas nacionales e internacionales, estos requisitos han sido analizados a nivel individual, principalmente el proceso de consentimiento informado y la relación riesgo-beneficio potencial. De hecho, este es el procedimiento usual que utilizan los comités de ética en investigación para la revisión de los protocolos, dejando en segundo plano cuestiones como es el valor social de la investigación, el acceso a los beneficios de la investigación y su validez científica.

La preocupación por la ética se ha expandido a toda la investigación científica, en respuesta a mecanismos institucionales como la exigencia de evaluación ética de un proyecto para la postulación de fondos concursables, o la publicación de una investigación en una revista de prestigio.

El aumento rápido de la investigación en participantes humanos en los países en desarrollo ha expuesto aún más la necesidad de crear reglamentos y mecanismos de apoyo locales. Aunque las recomendaciones internacionales actuales, como la

Declaración de Helsinki y las Normas del CIOMS, son referencias importantes, no son sustitutos para los reglamentos nacionales o locales.

2.5. Conferencia Internacional de Armonización. Buena Práctica Clínica (*Good Clinical Practice, ICH-E6*).

En 1990 representantes de los organismos reguladores y asociaciones de la industria farmacéutica de los Estados Unidos de América, Japón y Europa, se reunieron para conformar la Conferencia Internacional sobre la Armonización (*International Conference on Harmonization, ICH*), con el objetivo de estandarizar el proceso para el desarrollo, prueba y lanzamiento de medicamentos nuevos.

En 1996, resultado de dicho esfuerzo, fueron publicadas las “Pautas para la Buena Práctica Clínica” (*Good Clinical Practices, GCP*), que han sido adoptadas por numerosos países e incluso se ha elaborado una versión adaptada para la región latinoamericana, producto del trabajo de la Organización Panamericana de la Salud, llamada “Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Panamericana para la Regulación Farmacéutica”. Este documento constituye una estrategia de control de calidad para la evaluación de la seguridad, calidad y eficacia de nuevos productos médicos.

La Buena Práctica Clínica (BPC) es un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de humanos. El cumplimiento con este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio sean protegidos, acorde a los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y de que los datos clínicos del estudio son creíbles.

Los lineamientos de la BPC se deben seguir cuando se generen datos clínicos de un estudio que se pretenda someter al juicio de las autoridades regulatorias.

Los principios establecidos en estos lineamientos también pueden aplicarse a otras investigaciones clínicas que tengan un impacto en la seguridad y bienestar de seres humanos.

Las pautas de la ICH para la BPC tienen el objetivo de eliminar las demoras innecesarias en el desarrollo y la disponibilidad mundial de nuevos medicamentos y mantener al mismo tiempo las características de calidad, inocuidad, eficacia, y las obligaciones regulatorias para proteger la salud pública. Hasta el momento sólo existe una versión de la ICH para la BPC, la versión original se publicó en 1997. Esta guía se ha convertido en la norma principal a nivel internacional para la realización de estudios clínicos.

Las características de la ICH de la Buena Práctica Clínica son:

- Ofrece una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, de acuerdo a su cumplimiento.
- Es un estándar unificado para la comunidad internacional que facilita la aceptación mutua de los datos clínicos por parte de las autoridades regulatorias.
- La armonización técnica tiene como objetivo un uso más racional de los recursos humanos, animales y materiales para el desarrollo de nuevos medicamentos.

La adhesión a esta norma de Buenas Prácticas Clínicas requiere del cumplimiento total de las partes involucradas, no sólo de las autoridades regulatorias, los patrocinadores y los investigadores, sino también el personal del centro de estudio, los miembros de los Comités de Ética, los gerentes de proyectos, los monitores clínicos, los técnicos de laboratorio clínico, los encargados de la gestión de datos y los estadísticos médicos.

Los aspectos generales de las BPC de la ICH son:

- Antes de iniciar un estudio, se deben comparar los riesgos e inconvenientes previsibles contra el beneficio anticipado para el sujeto del estudio y para la sociedad. Un estudio deberá iniciar y continuar solamente si los beneficios anticipados justifican los riesgos.

- Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- La información no clínica y clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para apoyar el estudio clínico propuesto.
- Los estudios deben ser científicamente sólidos y estar descritos en un protocolo en forma clara y detallada.
- Un estudio debe conducirse en cumplimiento con el protocolo que recibió previamente la aprobación favorable del Consejo de Revisión Institucional/ Comité de Ética Independiente.
- La atención médica proporcionada a los sujetos y las decisiones médicas tomadas en nombre de los sujetos debe ser siempre responsabilidad de un médico calificado o, cuando sea el caso, de un dentista calificado.
- Cada individuo involucrado en la condición de un estudio debe ser evaluado por su formación académica, adiestramiento y experiencia para realizar su función respectiva.
- Debe obtenerse el consentimiento informado voluntario de cada sujeto antes de que participe en el estudio clínico.
- Toda la información clínica del estudio debe registrarse, manejarse y guardarse de manera tal que permita su reporte, interpretación y verificación de manera precisa.
- Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad, de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables.
- Los productos en investigación deben fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación. Deben usarse de acuerdo con el protocolo aprobado.
- Deben implementarse sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto del estudio³⁴.

2.6. Gestión de datos de seguridad clínica: Definiciones y lineamientos para informes. Conferencia Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH-E2A).

Es importante armonizar la manera de reunir y, si es necesario, a tomar medidas acerca de la información importante sobre seguridad clínica que surja durante el desarrollo clínico. Por lo tanto, las definiciones y terminología, así como los procedimientos deben de garantizar los estándares de la buena práctica clínica.

Estas iniciativas ya han sido emprendidas por los grupos de trabajo de la CIOMS para medicamentos comercializados y para la presentación de informes de actualización periódica de seguridad.

Sin embargo, hay circunstancias especiales que implican medicamentos en fase de desarrollo, especialmente en las primeras etapas (fase I, II o III).

Por esta razón es útil y recomendado considerar conceptos y procedimientos de los informes de seguridad antes y después de la comercialización de los medicamentos (investigación vs comercialización).

Hay dos aspectos dentro del amplio tema de la gestión de datos de seguridad clínica que son apropiados para la armonización:

- Establecer definiciones y terminología de los aspectos clave de la presentación de informes de seguridad clínica
- El mecanismo apropiado para reportar el informe en la fase de investigación, es decir, antes de la aprobación.

Las definiciones que maneja esta guía son:

Evento Adverso. Cualquier incidencia perjudicial en un paciente o sujeto de investigación clínica que se le ha administrado un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento.

Un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso de un medicamento.

Reacción adversa. Se define como todas las respuestas nocivas y no deseadas a un medicamento relacionado con cualquier dosis.

Los medicamentos comercializados definen una reacción adversa como: una respuesta a un medicamento que es nociva e involuntaria a dosis normales en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar las funciones fisiológicas.

El antiguo término de “efecto secundario” se ha utilizado de distintas maneras, por lo general para describir los efectos negativos (desfavorables) y efectos positivos (favorables). De acuerdo a esta guía, ICH-E2A, se recomienda que este término ya no se utilice y no debe ser considerado como sinónimo de evento adverso o reacción adversa.

Reacción adversa inesperada. Se refiere a una reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no es coherente con la información del producto aplicable. Por ejemplo: folleto del investigador para un medicamento en investigación.

El folleto del investigador es un documento que contiene los datos clínicos y no clínicos sobre el producto de investigación que es relevante para el estudio de dicho producto en seres humanos.

Durante investigaciones clínicas, los eventos adversos o reacciones adversas pueden ocurrir si se sospecha que son relacionados con los productos medicinales. Con base en esto, se podrían generar cambios importantes en la forma en que el medicamento es desarrollado. Por ejemplo, cambio en la dosis, la población en estudio, etc. Estas situaciones deben ser reportadas inmediatamente a las autoridades regulatorias.

Para evitar confusión o mala interpretación entre los términos “serio” y “severo” se ha establecido la siguiente clarificación:

El término “grave” se utiliza para describir la intensidad (severidad) de un evento específico (como en el infarto de miocardio leve, moderado o severo).

Esto no es lo mismo que “serio” que se basa en criterios de pacientes y del resultado del evento. Por ejemplo, los eventos que representan una amenaza a la vida o el funcionamiento de una persona.

Después de analizar diversas definiciones regulatorias, esta guía ICH-E2A considera a un **evento adverso serio** como cualquier ocurrencia médica a cualquier dosis que resulta en la muerte, pone en peligro la vida de un paciente, requiere de hospitalización o prolonga su estancia en el nosocomio, resulta en discapacidad o en anomalías congénitas.

Es necesario ejercer el criterio médico y científico para poder reportar apropiadamente.

El propósito de la presentación de informes es hacer que los reguladores, investigadores y otras personas apropiadas tengan conocimiento de nueva información importante en las reacciones graves. Por lo tanto, tales informes implicarán generalmente eventos previamente no observados o indocumentados. Para esto, la guía propone la definición de evento “inesperado” o “esperado”.

Lineamientos para la presentación de informes

La ICH-E2A propone reportar todas las reacciones adversas a medicamentos que son serias e inesperadas. Esto aplica para los informes de notificación espontánea y de cualquier tipo de investigación clínica o epidemiológica.

Para los casos reportados en la investigación clínica, es necesario que se evalúe la causalidad.

Para los reportes de eventos adversos asociados con los medicamentos comercializados (reporte espontáneo), usualmente implican causalidad.

Existen varios términos y escalas que son utilizadas para describir el grado de causalidad que hay entre un medicamento y un evento adverso. Por ejemplo, se han utilizado los términos: ciertamente, sin duda, probablemente, posiblemente o no relacionadas con el medicamento. También se han utilizado las frases “relación convincente”, “sospecha de causalidad”, “relación causal no descartada”. Sin embargo, no existe una nomenclatura internacional estándar.

La información reportada en los casos de eventos adversos graves influirá en la evaluación de beneficio-riesgo de un medicamento. Esto será considerado para realizar cambios en la administración del medicamento o en el desarrollo general de una investigación clínica. Por ejemplo:

- Para un evento esperado serio, un aumento en la tasa de ocurrencia del evento puede ser juzgado como clínicamente significativo.
- La falta de eficacia de un medicamento puede considerarse peligrosa para la población de pacientes que utilizan el tratamiento ya que es una amenaza para la vida.
- Un hallazgo sobre la seguridad durante un estudio en animales, como carcinogenicidad.

La información final y la evaluación de un informe pueden no estar disponibles dentro del plazo determinado. Para efectos de regulación, los informes iniciales deberán cumplir con los siguientes criterios: paciente identificable, medicamento sospechoso, fuentes de información identificables, evento o resultado identificable como grave e inesperado. En los casos de investigación clínica, confirmar si hay una relación causal con el medicamento.

El formato CIOMS ha sido aceptado como un estándar para la presentación de informes de eventos adversos (Anexo 1).

Las normas internacionales relativas se encuentran en las ICH GCP, que incluye el anexo “Guía del Folleto del Investigador”. El patrocinador de un estudio deberá modificar el folleto del investigador, según sea necesario y de acuerdo con los requisitos regulatorios locales, con el fin de mantener la descripción de la información de seguridad del medicamento actualizada³⁵.

2.7. Planificación de Farmacovigilancia. Conferencia Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos para uso humano (ICH-E2E).

Se trata también de una guía que tiene como objetivo ayudar en la planificación de las actividades de farmacovigilancia, sobre todo en la preparación para el periodo posterior a la comercialización temprana de un nuevo medicamento. El objetivo principal es establecer un plan de farmacovigilancia de seguridad en los casos en que un producto es aprobado o es concedida la solicitud de licencia.

La guía describe un método para resumir los importantes riesgos identificados de un medicamento, importantes daños potenciales, incluyendo las poblaciones en peligro. Además propone una estructura para un plan de farmacovigilancia y principios de buenas prácticas para el diseño y la realización de los estudios observacionales. Los estudios observacionales son estudios de carácter estadístico y demográfico, en los que no hay intervención por parte del investigador, y éste se limita a medir las variables que define el protocolo.

La industria y las entidades regulatorias han identificado la necesidad de una mejor y temprana planificación de las actividades de farmacovigilancia antes de que se apruebe un producto o se conceda una licencia.

El plan de farmacovigilancia y las especificaciones de seguridad pueden ser desarrollados para los productos que ya están en el mercado, por ejemplo, nueva indicación o nuevo e importante problema de seguridad.

Una vez que el producto se comercializa, se genera nueva información, lo cual puede tener un impacto en los beneficios o riesgos del producto. Por tanto, se

requiere una evaluación de esta información. La evaluación consiste en actividades de farmacovigilancia para garantizar el uso seguro del producto.

Esta guía, ICH-E2E, podría ser de beneficio para los programas de salud pública en todo el mundo ya que consideran el uso de nuevos medicamentos en diferentes países.

Es útil para el caso de nuevas entidades químicas, productos biotecnológicos y vacunas así como los cambios significativos en los productos establecidos (nueva forma de dosificación, nueva vía de administración o nuevo proceso de fabricación de un producto biotecnológico). Aplica también para productos establecidos que se vayan a introducir a nuevas poblaciones.

El plan de farmacovigilancia propuesto es una base que puede ser utilizado por diferentes países³⁶.

2.8. Gestión de datos de seguridad clínica: Informes periódicos de seguridad de los medicamentos comercializados. Conferencia Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH-E2C).

Cuando se solicita a las autoridades sanitarias la aprobación para la comercialización de un medicamento, la demostración de su eficacia y la evaluación de su seguridad se basan generalmente en unos cuantos miles de pacientes. Bajo tales circunstancias, resulta difícil la evaluación profunda del perfil de seguridad de un medicamento.

Para presentar un panorama comprensible de la seguridad clínica, es importante realizar el monitoreo cercano de los medicamentos, especialmente durante los primeros años de su comercialización. Dicho monitoreo constituye una responsabilidad compartida entre las autoridades sanitarias y los titulares del registro sanitario.

Los Reportes Periódicos de Seguridad (RPS) representan la experiencia obtenida a través del monitoreo de la seguridad de un producto medicinal con la finalidad de:

- Reportar cualquier información nueva y relevante, obtenida de todas las fuentes apropiadas (reporte de eventos adversos espontáneos, estudios clínicos, literatura, etc).
- Relacionar estos datos con los pacientes expuestos a un medicamento específico.
- Resumir el estado del registro sanitario en el país o países en que se comercializa el medicamento.
- Informar los sitios donde se ha sometido a registro el producto, reportando si se ha registrado, y en su caso si este registro se ha negado y la razón por la que se ha hecho.
- Indicar cuándo deben realizarse cambios en la información del producto para optimizar su uso.

En la sección 7, Estudios Clínicos, de la ICH-E2C señala que deberán ser discutidos todos los estudios (no clínicos, clínicos, epidemiológicos) con información de seguridad de impacto potencial para el producto, estudios específicamente planeados o en progreso y estudios publicados que contengan asuntos de seguridad.

El diseño del estudio y sus resultados deberán presentarse de forma clara y concisa, siguiendo los estándares para el análisis y descripción de datos que aplican en los reportes de estudios clínicos y no clínicos.

Deberán describirse los nuevos estudios planeados o conducidos específicamente para examinar la seguridad (actual o hipotética). Ejemplo: objetivo, fecha de inicio, fecha proyectada para término, número de sujetos, resumen del protocolo, etc. Siempre que sea posible, se presentará un análisis en el intervalo del estudio y subsecuentemente cuando éste sea completado, se presentará con los resultados finales en el informe periódico de seguridad³⁷.

La elaboración de este reporte es una de las actividades que realiza una unidad de farmacovigilancia en beneficio de la salud de la población, ya que facilita la evaluación de señales de seguridad relacionadas con el uso de los medicamentos, por ejemplo: la detección de reacciones adversas de baja frecuencia que pueden resultar significativas, detección de reacciones adversas de aparición tardía, reacciones adversas graves/letales que ameriten algún cambio en las indicaciones de seguridad del producto o bien, la generación de acciones correctivas para contrarrestarlas.

La existencia de estas normas (ICH) no es nuevo, derivan de una serie de acontecimientos que en últimas décadas fueron creando la conciencia necesaria para su desarrollo.

Se podría decir que existen tres tipos de razones o argumentos que las justifican:

- Argumentos científicos
- Justificaciones éticas y
- Razones económicas

La argumentación científica reside en que cada día se necesita evitar errores en el desarrollo de nuevos medicamentos.

Las justificaciones éticas se resumen tanto en el aseguramiento del respeto por los participantes como en la necesidad de asegurar la validez de los datos para la población.

En cuanto a la justificación económica también involucra asegurar la validez de los datos ante cualquier autoridad reguladora.

Con base en estos criterios, se puede definir que las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) son un conjunto de obligaciones de los patrocinadores, monitores e investigadores que participan en la realización de los ensayos clínicos.

Capítulo 3. Marco jurídico en investigación clínica en México

Dentro de este capítulo se expone el marco jurídico mexicano como son la Ley General de Salud, el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, las guías establecidas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y por la Comisión Nacional de Bioética, y las Normas Oficiales Mexicanas que rigen la investigación clínica. Asimismo se mencionan los cambios que ha tenido la regulación mexicana en este ámbito.

El marco jurídico en materia de salud se comenzó a conformar en México con mayor solidez en la década de los ochentas.

Los instrumentos normativos básicos en materia bioética y de ética en investigación son:

3.1. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

La Constitución establece los derechos humanos reconocidos para todas las personas que se encuentran dentro del territorio nacional, así como las garantías a estos derechos. Nuestra Carta Magna también reconoce los derechos humanos contenidos en los tratados internacionales de los que México es parte. Constitucionalmente, el derecho a la protección de la salud se encuentra reconocido en el artículo 4, párrafo cuarto. Este derecho es explicado y desarrollado por la Ley General de Salud, los reglamentos emanados de ella y las normas oficiales mexicanas emitidas por la Secretaría de Salud.

3.2. Ley General de Salud.

Esta Ley se refiere a los principios del derecho a la protección de la salud. Lo relativo a la investigación se establece primordialmente en el Título Quinto que comprende los artículos 96 al 103.

En este apartado se señalan, entre otros aspectos, las acciones que comprende la investigación para la salud, los criterios a los que deberá apegarse la investigación en seres humanos, así como la obligación de las instituciones de salud de constituir, bajo la responsabilidad de sus titulares, un Comité de Investigación, un Comité de Ética en Investigación, en el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos, y un Comité de Bioseguridad.

3.2.1. Reformas a la Ley General de Salud.

Dentro de las modificaciones que se han realizado a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud dentro de estos últimos 5 años a la fecha, destacan las publicadas en el Diario Oficial de la Federación (DOF), por ejemplo:

- DOF-16-11-2011
- DOF-14-12-2011
- DOF-30-01-2012

Los puntos sobresalientes de estas publicaciones se describen en la columna derecha de la tabla siguiente tomando como referencia a la Ley General de Salud publicada el 10 de Junio de 2011 (columna izquierda):

<i>Reformas a la Ley General de Salud publicadas en el DOF</i>	
Ley General de Salud, DOF-10-06-2011³⁸.	DOF-16-11-2011
	<ul style="list-style-type: none"> • En el artículo 3°, se agregó el punto IX Bis el genoma humano como materia de salubridad • Se adicionó el Título Quinto Bis El genoma humano y su Capítulo Único que incluyen los artículos 103 Bis a 103 Bis 7. Este Título contiene los lineamientos para realizar investigación en el genoma humano. • Se añadió el artículo 421 Ter que trata acerca de las sanciones que recibirán aquellas personas que infrinjan los lineamientos contenidos en el título quinto bis³⁹.
	DOF-14-12-2011
	<ul style="list-style-type: none"> • Se agregó el artículo 41 Bis que señala que los establecimientos para la atención médica del sector público, social o privado del sistema nacional de salud, de acuerdo con su grado de complejidad y

**Ley General de Salud,
DOF-10-06-2011.**

nivel de resolución, deberán contar con:

- Comité hospitalario de bioética, para la resolución de problemas derivados de la atención médica, así como para el análisis, discusión y apoyo en la toma de decisiones respecto a los problemas bioéticos que se presenten en la práctica clínica o en la docencia que se imparte en el área de salud. Este comité también promoverá la elaboración de lineamientos y guías éticas institucionales, además impulsará la educación bioética del personal del establecimiento.

-Comité de ética en investigación, para los establecimientos que realicen investigación en seres humanos. Este comité será responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación.

Ambos comités estarán sujetos a la legislación vigente y a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA). Dichos comités serán interdisciplinarios y estarán integrados por personal médico de distintas especialidades y por personas de las profesiones de psicología, enfermería, trabajo social, antropología, filosofía o derecho que cuenten con capacitación en bioética.

- Se reformó el artículo 98, en el cual se cambió la palabra comisión a comité. Este artículo establece que en las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares, se constituirán: un comité de investigación, un comité de ética en investigación (que cumpla con el art. 41 Bis de la Ley General de Salud) y un comité de bioseguridad en los casos de uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética. El consejo de salubridad general emitirá las disposiciones sobre áreas o modalidades de la investigación en las que considere que es necesario
- Se adicionó la fracción VII al artículo 100 que señala que la institución en donde se realice una investigación clínica, proporcionará atención médica al sujeto que sufra algún daño si estuviere relacionado con la investigación⁴⁰.

	<p>DOF-30-01-2012</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se reformó la fracción IV del artículo 100, la cual se cambió la palabra consentimiento a consentimiento informado. En este artículo se mencionan las bases en que se realizará la investigación en seres humanos. • En el artículo 102 se añadieron el segundo y tercer párrafo donde se menciona que los interesados en realizar investigación en seres humanos podrán presentar con su solicitud el dictamen emitido por un tercero autorizado (autorizados por la Secretaría de Salud). En el artículo 102 Bis adicionado se establecen los requisitos, pruebas y requerimientos que deberán cumplir aquellas personas interesadas en ser reconocidas como tercer autorizados, siempre y cuando cumplan con el artículo 391 Bis de esta Ley⁴¹.
--	---

Tabla 1. Reformas a la Ley General de Salud.

En la versión actualizada de la Ley General de Salud, DOF-04-06-2014, están integrados estos cambios los cuáles son de observancia en todo el territorio nacional.

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

Este reglamento desarrolla el contenido de la Ley General de Salud respecto a los requisitos de los prestadores del servicio de salud para brindar una atención médica de calidad, señalando los parámetros que deben cumplirse en el tratamiento de los pacientes.

Define como atención médica al conjunto de servicios que se proporcionan al individuo con el fin de proteger, promover y restaurar su salud. Asimismo, considera que los servicios de atención médica representan un medio para la conservación y la protección de la salud de las personas, involucrando actividades de prevención, curación y rehabilitación.

Las disposiciones de este ordenamiento son útiles en la investigación debido a que en múltiples ocasiones un paciente es además sujeto de investigación.

Este Reglamento tiene por objeto proveer, en términos administrativos, al cumplimiento de la Ley General de Salud en lo referente a la investigación para la salud en los sectores público, social y privado. Es de aplicación en todo el territorio nacional.

3.3.1. Modificaciones al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Las recientes modificaciones al Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación para la salud, fueron publicadas el 2 abril de 2014 en el Diario Oficial de la Federación. Las modificaciones fueron:

Se reformaron los artículos: 10; 14, fracciones I, V, VII y VIII; **22**, fracciones I y II; **37; 48**, fracción II; **58**, párrafo primero en su encabezado; **60; 62**, párrafo primero en su encabezado y fracciones II, III, VII, VIII y IX; **64**, fracciones I, III y V; **66**, párrafo primero; **71**, párrafo primero en su encabezado y fracción I; **74; 77**, fracciones IV y VI; **78; 83**, fracciones I, IV, V y VI; **84; 87; 89; 90; 92; 99**, fracciones I, II y III; **100**, párrafo primero en su encabezado; **101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112 y 119**, así como la **denominación del TÍTULO QUINTO.**

Por otro lado **se adicionaron** las fracciones IX y X al artículo 14; el párrafo segundo al artículo 29; el párrafo segundo al artículo 62; el TÍTULO TERCERO BIS “Terceros Autorizados”, que incluye un Capítulo Único y comprende los artículos 74 Bis 1 al 74 Bis 11, y el artículo 132.

Se derogaron los artículos: 18; 19; 23; 25; 26; 30 y 152.

El cambio más significativo de estas modificaciones al reglamento fue que es necesario realizar un inventario anual, por parte de la Secretaría, de las investigaciones clínicas que se realicen dentro del país. Esto con la finalidad de

obtener transparencia, ética, calidad de la investigación, y tener un control de los centros e investigadores participantes, así como de las publicaciones científicas.

Por otro lado, la adición del título tercero bis que establece las características y obligaciones que debe cumplir un tercero autorizado permitirá disminuir los tiempos de autorización de un estudio clínico al ser sometidos ante COFEPRIS.

Otro aspecto importante fue que el registro de los comités de ética en investigación se registrarán ante la Comisión Nacional de Bioética y no ante la Secretaría. Esto debido a que ésta comisión es un órgano desconcentrado de la Secretaría que tiene la responsabilidad de establecer y difundir las políticas nacionales en bioética.

Los artículos modificados predominantes son:

<p>RLGS en materia de investigación para la salud, DOF-23-12-1986⁴²</p>	<p><i>Modificaciones, DOF-02-04-2014⁴³.</i></p>	
	<p>Reformas</p>	<p>El artículo 10 trata acerca del inventario que debe realizar la Secretaría de Salud (SSA) de las investigaciones, en este artículo se añadió: se deberá llevar un inventario anual de la investigación que se realiza en el sistema institucional de la Secretaría. Este inventario contempla el registro de los centros donde se realice la investigación, los investigadores y sus publicaciones científicas, así como su desempeño.</p>
		<p>En el artículo 14, relacionado a los aspectos en que se realizará la investigación, se adicionaron las fracciones IX y X. Estas fracciones establecen que será suspendida la investigación de inmediato por el investigador principal en el caso de presentarse lesiones graves en el sujeto participante y es obligación de la institución proporcionarle atención médica.</p>

<p style="text-align: center;">RLGS en materia de investigación para la salud, DOF-23-12-1986</p>	<p>Reformas</p>	<p>En el contenido del artículo 22 respecto a los requisitos que debe reunir el consentimiento informado (CI), se reformaron las fracciones I y II cambiando la palabra comisión de ética a comité de ética en investigación (CEI). Estas fracciones establecen que el investigador principal será quien elaborará el CI y el CEI de la institución de atención a la salud se encargará de revisar y, en su caso, aprobar el documento.</p>
		<p>Los interesados en realizar investigación, deberán obtener la autorización de la SSA y cumplir con la documentación solicitada. Esto lo establece el artículo 62, solicitando como documento adicional la carta de aceptación del investigador principal.</p> <p>Además se adicionó un segundo párrafo que establece que los interesados podrán presentar con su solicitud de autorización el dictamen emitido por un tercero autorizado para tal efecto por la Secretaría.</p>
		<p>En la reforma del artículo 66, referente a la secuencia de estudios que se llevan a cabo en la investigación de medicamentos en farmacología clínica, menciona que de dichos estudios se obtienen datos de eficacia, seguridad terapéutica y además datos de calidad.</p>
		<p>Se adicionó el título tercero Bis que contiene los artículos 74 Bis 1 a 74 Bis 11. En este título se definen las características y obligaciones que debe cumplir un tercero autorizado para poder emitir los dictámenes de una investigación.</p>

<p style="text-align: center;">RLGS en materia de investigación para la salud, DOF-23-12-1986</p>	<p>Reformas</p>	<p>El artículo 77 define los aspectos que debe tener el manual de procedimientos en los casos en donde se realicen investigaciones con material biológico. En la reforma del artículo, de las fracciones IV y VI, señala que el manual debe contener cómo enfrentar situaciones de emergencia y, recepción y transporte de materiales biológicos.</p>
		<p>La denominación del título quinto “De las comisiones internas en las instituciones de salud” cambia a “De los comités internos en las instituciones de salud”</p>
		<p>En el artículo 99 se establecen las comisiones, ahora comités, que deberán participar dentro de una investigación en una institución de salud. Los comités son:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Comité de ética en investigación, en el caso de que se realice investigación en seres humanos -Comité de bioseguridad, encargado de normar el uso de radiaciones ionizantes o técnicas de ingeniería genética -Comité de investigación, cuya integración será obligatoria para las instituciones de atención a la salud.
		<p>El artículo 101 establecía que los comités debían ser registrados ante la Secretaría. Ahora la reforma establece que los comités de investigación y de bioseguridad serán registrados ante la Secretaría y los comités de ética en investigación ante la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA).</p>
		<p>Para constituir un comité de ética en investigación anteriormente el artículo</p>

<p style="text-align: center;">RLGS en materia de investigación para la salud, DOF-23-12-1986</p>	<p>Reformas</p>	<p>104 establecía que debía incluir profesionales de medicina, ahora podrá ser integrado por personal médico de distintas especialidades y por personas de las profesiones de psicología, enfermería, trabajo social, sociología, antropología, filosofía o derecho que cuenten con capacitación en bioética; siendo imprescindible contar con representantes del núcleo afectado o de personas usuarias de los servicios de salud, hasta el número convenido por sus miembros.</p>
		<p>En el artículo 109 se establece que el CEI será encargado de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación, con la reforma, además dicho comité elaborará los lineamientos y guías éticas para la realización de investigación en seres humanos de la institución de salud a la que pertenecen.</p>
		<p>Se adicionó el artículo 132 el cual establece que los interesados podrán interponer el recurso de inconformidad en caso de que las autoridades sanitarias den fin a una instancia o resuelvan un expediente.</p>

Tabla 2. Modificaciones al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud publicadas en el DOF-02-04-2014.

Esta nueva modificación al Reglamento busca un mejor marco regulatorio con la finalidad que la investigación clínica en México no tenga limitaciones y que haya un mejor desarrollo y competitividad en el país.

3.3.2. Artículos derogados del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Dentro de las modificaciones al Reglamento que fueron publicadas el 2 abril de 2014 en el Diario Oficial de la Federación, se derogaron los artículos:

- **Artículo 18. Derogado.** El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.
- **Artículo 19. Derogado.** Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

Los artículos anteriores, 18 y 19, no quedan inválidos, la información contenida en ellos se anexó al artículo 14 del reglamento, mencionado en la tabla 2.

- **Artículo 23. Derogado.** En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

De acuerdo al artículo 17 del reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

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

Investigación con riesgo mínimo: son estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva, electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 del reglamento.

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

La derogación del artículo 23 queda entendida con las definiciones anteriores. Es comprensible que sólo la obtención del consentimiento informado, en las investigaciones con riesgo mayor que el mínimo, es obligatoria porque las probabilidades de afectar al sujeto son significativas.

- **Artículo 25. Derogado.** Cuando sea necesario determinar la capacidad mental de un individuo para otorgar su consentimiento, el investigador principal deberá evaluar su capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica, de acuerdo a los parámetros aprobados por la comisión de ética.
- **Artículo 26. Derogado.** Cuando se presuma que la capacidad mental de un sujeto hubiere variado en el tiempo, el consentimiento informado de éste o, en su caso, de su representante legal, deberá ser avalado por un grupo de profesionistas de reconocida capacidad científica y moral en los campos específicos de la investigación así como la de un observador que no tenga relación con la investigación, para asegurar la idoneidad del mecanismo de obtención del consentimiento, así como su validez durante el curso de la investigación.

Ambos artículos, 25 y 26, se anexaron parcialmente en el artículo 37 del reglamento que establece: cuando la capacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, deberá obtenerse, además, su aceptación para ser sujeto de investigación, después de explicarle lo que se pretende hacer. El comité de ética en investigación podrá dispensar el cumplimiento de estos requisitos por causas justificadas.

- **Artículo 30. Derogado.** Cuando los individuos que conforman una comunidad no tengan la capacidad para comprender las implicaciones de participar en una investigación, la comisión de ética de la institución a la que pertenece el investigador principal, podrá autorizar o no que el escrito de consentimiento informado de los sujetos sea obtenida a través de una persona confiable con autoridad moral sobre la comunidad. En caso de no autorizarse por la comisión, la investigación no se realizará. Por otra parte, la participación de los individuos será enteramente voluntaria y cada uno estará en libertad de abstenerse o dejar de participar en cualquier momento del estudio.

La información derogada de este artículo se anexó en el artículo 29 del reglamento.

- **Artículo 152. Derogado.** Contra actos y resoluciones de las autoridades sanitarias que, con motivo de la aplicación de este Reglamento, den fin a una instancia o resuelvan un expediente, los interesados podrán interponer el recurso de inconformidad, el cuál se substanciará en los términos de la Ley.

La información de este artículo quedó contenida en el artículo 132 (Tabla 2).

3.4. Normas Oficiales Mexicanas

Las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) son regulaciones técnicas que sirven para garantizar que los servicios que contratamos o los productos o servicios que adquirimos cumplan con parámetros o determinados procesos, con el fin de proteger la vida, la seguridad y el medio ambiente. Para su elaboración se debe revisar si existen otras relacionadas, en cuyo caso se coordinan las dependencias correspondientes para que se elabore de manera conjunta una sola Norma Oficial Mexicana por sector o materia.

En todos los casos, una vez emitida la Norma, se publica en el Diario Oficial de la Federación (DOF) indicándose una fecha para su entrada en vigor y dejando un tiempo para su estudio y entrada en vigor.

Por ley, una norma se mantiene vigente sólo por 5 años. No obstante, un año antes de que se acabe su vigencia, se puede indicar en el DOF que la Norma entra en revisión para su sustitución, cancelación o refrendo, para posteriormente emitir la declaratoria respectiva en el DOF con un extracto de la NOM. El uso y observancia de las NOMs son de carácter obligatorio⁴⁴.

En materia de Investigación en Estudios Clínicos las Normas Oficiales Mexicanas destacadas son:

- NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
- NOM-004-SSA3-2012, del Expediente Clínico.
- NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos.
- NOM-220-SSA1-2012, instalación y operación de la farmacovigilancia.

3.4.1. NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos

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

La NOM-012-SSA3-2012 define los elementos mínimos que deben cumplir de manera obligatoria los investigadores que realizan esta actividad en seres humanos, de acuerdo con las disposiciones que se establecen con carácter irrenunciable para la Secretaría de Salud como autoridad sanitaria, según lo establece la propia Ley General de Salud y su Reglamento en materia de investigación para la salud.

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

Esta norma establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la Ley General de Salud y el

Reglamento en materia de investigación para la salud, son de observancia obligatoria para solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, así como para la ejecución y seguimiento de dichos proyectos. Es de observancia obligatoria para todo profesional de la salud, institución o establecimiento para la atención médica de los sectores público, social y privado, que pretendan llevar a cabo o realicen actividades de investigación para la salud en seres humanos⁴⁵.

Como objetivo fundamental de esta regulación sanitaria es evaluar el desarrollo de la investigación para la salud con base en los criterios técnicos, sin restringir la libertad de los investigadores, pero exhortándoles a sujetarse a los principios científicos, éticos y a las normas técnicas y de seguridad involucradas en el proceso de investigación.

Los involucrados en la investigación deben garantizar la ejecución de la investigación en apego a lo establecido en la legislación sanitaria mexicana vigente, así como a las guías internacionales de Buenas Prácticas Clínicas (*Good Clinical Practice, ICH*).

Actualmente en Abril 2013, en México, se han hecho varias propuestas para actualizar los lineamientos emitidos por COFEPRIS acerca de la Buena Práctica Clínica (BPC) basándose en la NOM-012-SSA3-2012.

Por ejemplo:

Lineamiento actual	Propuesta
BPC Numeral 3.11 El investigador deberá notificar el estatus del reclutamiento de los sujetos, indicando al menos la fecha de reclutamiento del primer sujeto, así como los informes semestrales del estatus del reclutamiento.	BPC Numeral 3.11 El investigador principal notificará el estatus de reclutamiento a través del Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC).
NOM-012-SSA3-2012, numeral 4.10 Informe técnico parcial, al documento que presenta el investigador principal a la Secretaría de Salud en cualquier tiempo o al menos una vez al año, para comunicar los avances y resultados parciales de una investigación.	BPC Numeral 3.12 El seguimiento así como los informes técnicos parciales se llevarán a cabo a través del RNEC.
BPC Numeral 3.7 Citan a la NOM-168-SSA1-1998 del expediente clínico.	BPC Numeral 3.7 Reemplazar por NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico.
NOM-012-SSA3-2012, numeral 4.4, 4.8, 9 al 9.2.12. De la constitución e inscripción de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad.	Con base a la adición del artículo 41 Bis a la Ley General de Salud (DOF-14-12-2011), todo lo relacionado a la constitución, inscripción, registro, funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación deberá ajustarse a lo que se establezca en la legislación aplicable y a los ordenamientos que establezca la Comisión Nacional de Bioética ⁴⁶ .

Tabla 3. Propuestas para actualizar los lineamientos emitidos por COFEPRIS acerca de la Buena Práctica Clínica basándose en la NOM-012-SSA3-2012

Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC)

El Registro Nacional de Ensayos Clínicos es una base de datos electrónica que pretende informar de manera general a toda la comunidad de usuarios (de profesional médica o no), sobre los estudios clínicos que involucran seres humanos o muestras biológicas derivadas de ellos que se conducen y fueron sometidos a la COFEPRIS. En esta base sólo se incluyen a las “solicitudes de autorización de protocolos de investigación en seres humanos” sometidas en 2013 ante la COFEPRIS.

Dentro de este nuevo sistema (RNEC) se podrá obtener: transparencia, ética, acceso a información sobre disponibilidad de nuevos tratamientos, evitar duplicidad de estudios innecesarios, referencia para otras agencias y fortalecer la calidad de la investigación.

La información contenida en el RNEC será colectada por la COFEPRIS en colaboración con los responsables de solicitar la conducción de la investigación en el país. Se mantendrá confidencialidad y cuidado de la propiedad intelectual⁴⁷.

En la reunión llevada a cabo el 27 de Marzo de 2014 en el Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, campus ciudad de México, titulada *“Impacto académico, asistencial y económico de la profesionalización en la conducción de estudios clínicos internacionales en México”*, se mencionó la importancia de motivar a los involucrados en la investigación clínica a hacer uso del nuevo sistema RNEC, así como la importancia de actualizar la NOM-012-SSA3-2012 con el fin de promover la calidad en los estudios clínicos, mejorar el marco regulatorio en México y, a corto plazo, lograr que México sea uno de los 10 primeros países con mayor investigación clínica.

3.4.2. NOM- 004-SSA3-2012, del expediente clínico.

Los criterios establecidos en esta norma, inciden en la calidad de los registros médicos, así como de los servicios y de sus resultados, toda vez que se requiere de la participación comprometida de médicos, enfermeras y demás personal del área de la salud, para brindar una atención más oportuna, responsable, eficiente y amable.

El expediente clínico es un instrumento de gran relevancia para la materialización del derecho a la protección de la salud. Se trata del conjunto único de información y datos personales de un paciente, que puede estar integrado por documentos escritos, gráficos, imagenológicos, electrónicos, magnéticos, electromagnéticos, ópticos, magneto-ópticos y de otras tecnologías, mediante los cuales se hace constar en diferentes momentos del proceso de la atención médica, las diversas

intervenciones del personal del área de la salud, así como describir el estado de salud del paciente.

El objetivo de esta norma es establecer los criterios científicos, éticos, tecnológicos y administrativos obligatorios en la elaboración, integración, uso, manejo, archivo, conservación, propiedad, titularidad y confidencialidad del expediente clínico.

La norma es de observancia obligatoria para el personal del área de la salud y los establecimientos prestadores de servicios de atención médica de los sectores público, social y privado, incluidos los consultorios.

En la investigación clínica, como derecho del paciente y como obligación del médico, es elaborar un expediente clínico para cada paciente incluido en un estudio clínico para cualquier aclaración ante un conflicto legal ya sea por parte del paciente o del médico tratante. Dicho expediente sirve como un documento legal para el paciente para que pueda reclamar sus derechos en caso de que el riesgo de la investigación, sea mayor que el beneficio.

Al término de la participación del paciente en un estudio clínico, el expediente clínico deberá ser conservado por un periodo mínimo de 5 años, a excepción de que el protocolo de investigación establezca otro tiempo.

Cuando se trate de la publicación o divulgación de datos personales contenidos en el expediente clínico, para efectos de literatura médica, docencia, investigación o fotografías, que posibiliten la identificación del paciente, se requerirá la autorización escrita del mismo, en cuyo caso, se adoptarán las medidas necesarias para que éste no pueda ser identificado⁴⁸.

Es importante destacar que la NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico es la versión actualizada de la NOM-168-SSA1-1998. Dicha versión se realizó para sistematizar, homogeneizar y actualizar el manejo del expediente clínico, mismo que contiene los registros de elementos técnicos relacionados con las acciones preventivas, curativas y rehabilitatorias que llevan a cabo los prestadores de

servicios de atención médica de los sectores público, social y privado del Sistema Nacional de Salud, por lo que se constituye en un instrumento de uso obligatorio.

Esta norma es fundamental para la regulación del expediente clínico y orienta al desarrollo de una cultura de la calidad, permitiendo los usos: médico, jurídico, de enseñanza, investigación, evaluación, administrativo y estadístico.

En la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del expediente clínico, el criterio nacional no se atuvo al mero derecho de propiedad y por ello se establecieron derechos a favor del paciente, del personal de salud y de los establecimientos médicos. Sin embargo, las necesidades normativas y la complejidad de la relación jurídica médico-paciente, hacen necesario avanzar en los criterios sistemáticos que tutelen los derechos y obligaciones de las partes y especialmente, que redunden en proteger la salud de la población que es, en suma, el cometido constitucional del Sistema Nacional de Salud.

Es necesario dejar en claro la naturaleza del expediente clínico y con ello, su carácter instrumental, en tanto herramienta esencial del trabajo médico y así también, de su finalidad primordial que es dejar constancia de la información clínica. De lo anterior se sigue que la presente norma, NOM-004-SSA3-2012, no es una mera regulación de archivonomía, se trata de un instrumento indispensable para un proceso continuado de servicios de salud.

La entrada en vigor de la NOM-004-SSA3-2012, cancela la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del expediente clínico⁴⁹.

3.4.3. NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos.

En la Ley General de Salud, en su artículo 222 Bis, se establece el régimen legal de los medicamentos biotecnológicos en México y prevé que todos los medicamentos biotecnológicos deben obtener el registro sanitario, siempre y cuando cumplan con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto. Asimismo, se señala que los solicitantes de medicamentos biotecnológicos biocomparables que sustenten su solicitud en un

medicamento biotecnológico de referencia, deberán presentar los estudios de biocomparabilidad.

Desde el 2012 las disposiciones normativas complementarias en materia de medicamentos biotecnológicos se han ido configurando en diversas Normas Oficiales Mexicanas de acuerdo a su temática regulatoria, definida, en su momento, mediante la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012 titulada “Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia”, publicada en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 20 de septiembre de 2012. Dicha norma de emergencia, estuvo vigente hasta la publicación en el DOF de su aviso de cancelación, el 22 de octubre de 2013.

El 11 de Diciembre de 2014 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la NOM-257-SSA1-2014 que establece las reglas en torno a los medicamentos biotecnológicos que se fabrican en el mundo y de sus versiones biocomparables, que se usan para tratar enfermedades crónico-degenerativas como cáncer, diabetes, hipertensión arterial, asma y artritis.

En una nota publicada por Ruth Rodríguez el pasado 11 de diciembre de 2014, en el periódico *“El Universal”*, se mencionó que de acuerdo a la COFEPRIS, el 35% de las solicitudes de nuevos medicamentos que recibe la autoridad sanitaria es de biotecnológicos.

De acuerdo a la nota publicada, con la aplicación de estas nuevas reglas, México se coloca a la vanguardia en América Latina al contar con un marco legal completo, moderno y transparente para todos los fabricantes nacionales e internacionales de fármacos biotecnológicos innovadores y biocomparables, asegura Mikel Arriola comisionado de la COFEPRIS.

Con esta nueva norma se pretende promover el registro de nuevos medicamentos biotecnológicos, sin excluir del mercado a los productos que actualmente se encuentran comercializándose en México.

Además de responder a la necesidad constante de fortalecimiento normativo que demandan estos medicamentos en sus procesos de autorización sanitaria, es necesario que los medicamentos de origen biotecnológico que fueron autorizados antes de la reforma legal y que aún se encuentren en el mercado, ingresen en un proceso de revisión de sus registros sanitarios, con la finalidad de que cumplan con los requisitos que establece la Ley General de Salud.

En esta norma, NOM-257-SSA1-2014, también se describen las directrices generales de operación para la evaluación de la información técnica y científica presentada durante el proceso de solicitud de registros nuevos o prórrogas. También se establecen los criterios por los cuáles la COFEPRIS llevará a cabo el proceso de regularización de los medicamentos biotecnológicos, los requisitos para el control de la fabricación, el procedimiento para la autorización de protocolos de ensayos clínicos, las especificaciones que deben cumplir para establecer los medicamentos de referencia, lo que se complementa con lo previsto en otras Normas Oficiales Mexicanas en materia de medicamentos.

Antes de solicitar el registro, todos los medicamentos biotecnológicos innovadores deberán pasar por la evaluación del Comité de Moléculas Nuevas y del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, integrado por especialistas y científicos en materia de biotecnología, a fin de determinar la existencia de elementos técnicos para demostrar su seguridad, calidad y eficacia.

La Secretaría, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, determinará las pruebas de biocomparabilidad que permitan la autorización de las indicaciones terapéuticas a los medicamentos biotecnológicos biocomparables⁵⁰.

Todos los biocomparables deberán demostrar estudios y pruebas completas de biocomparabilidad y someterse a los procesos de farmacovigilancia. Dicha farmacovigilancia deberá permitir una clara identificación del medicamento biotecnológico, refiriéndose específicamente a su fabricante, a la denominación común internacional, a la denominación distintiva y al número de lote.

Los estudios clínicos de los medicamentos biotecnológicos innovadores, deberán realizarse en México:

- I. Cuando el medicamento se fabrique en el territorio nacional, y
- II. Cuando la fabricación y los estudios mencionados se hayan realizado en el extranjero y así lo determine la Secretaría, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

Para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos biocomparables se requiere presentar solicitud en el formato oficial, que para tal efecto se publique en el Diario Oficial de la Federación, a la que se anexará la documentación contenida en las fracciones I a IX del artículo 177, del Reglamento de Insumos para la Salud, y los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría como estudios de biocomparabilidad, estudios de inmunogenicidad y reportes de eventos adversos, y otros que la Secretaría determine, previa opinión del Comité de Moléculas Nuevas, con consulta anticipada que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos⁵¹.

La NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos es la versión final del Proyecto de la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, autorización de medicamentos, registros, renovación y modificaciones⁵².

Antes de la existencia del marco normativo de los medicamentos biotecnológicos descrito anteriormente no se contaba con definiciones, clasificaciones, así como tampoco con requisitos técnicos y científicos para este tipo de medicamentos. Los constantes avances científicos y tecnológicos, así como la experiencia en política

farmacéutica y regulatoria de organismos internacionales como son la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), han permitido a México avanzar en los aspectos normativos necesarios de evaluación, aprobación y control de estos medicamentos.

En este sentido, asegura Mikel Arriola que el marco normativo de los medicamentos biotecnológicos requiere de una constante revisión y actualización.

3.4.4. NOM-220-SSA1-2012, instalación y operación de la farmacovigilancia

La farmacovigilancia es un concepto amplio que abarca la observación de todos los efectos que produce un medicamento tanto benéficos como nocivos, proporciona un instrumento para el conocimiento sobre el uso seguro y racional de los medicamentos, una vez que éstos son utilizados en la población que los consume.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los organismos sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.

En México, la farmacovigilancia inicia oficialmente en 1995 cuando la autoridad sanitaria (Secretaría de Salud), como parte de las Reformas del Sector Salud 1995-2000, implementa dentro del programa de control y vigilancia de medicamentos, el Programa Permanente de Farmacovigilancia, que para dar cumplimiento a sus propósitos instituye la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia como unidad coordinadora y el establecimiento de Centros de Farmacovigilancia en cada entidad federativa, con el objetivo de fortalecer la racionalización y optimización de la terapéutica mexicana, y así poder detectar oportunamente problemas potenciales relacionados con los mismos.

En el territorio mexicano, con la implementación de la NOM-220-SSA1-2012, se pretende establecer los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las

actividades de farmacovigilancia. Esta norma es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y organismos del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, centros de investigación clínica, titulares del registro sanitario, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, incluyendo vacunas, así como de los remedios herbolarios, que se utilicen en el tratamiento de las enfermedades de los seres humanos.

En México, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) que forma parte de la COFEPRIS desde el año 2001, es el responsable de recibir los informes sobre la detección de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos.

La detección de las reacciones adversas a los medicamentos se lleva a cabo de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización, para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia $<1/1\ 000$), de inicio tardío o en poblaciones específicas (niños, ancianos, mujeres embarazadas, entre otros), dado que en este momento ya se incluyen a todo tipo de sujetos.

La información sobre las reacciones adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.

Todo medicamento nuevo introducido al mercado se evalúa tomando en cuenta tanto sus ventajas como desventajas, siendo preocupación primordial su eficacia y seguridad, la relación riesgo/beneficio con respecto a la indicación terapéutica y que el producto presente un interés terapéutico real y suficiente para justificar su uso. Esta evaluación se realiza en el momento de registrar el producto.

El problema de las reacciones adversas no es nuevo, sólo la atención a éstas es reciente y ha cambiado. El reconocimiento de la importancia de dicho problema puede ser verificado por el aumento de publicaciones en referencia a enfermedades iatrogénicas (acto médico dañino), tanto en libros como en artículos de revistas médicas. Incluso, se han descrito nuevas enfermedades y síndromes atribuidos a reacciones no deseadas de los medicamentos.

El gobierno tiene la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en el país y de establecer normas para reglamentar no solamente la comercialización, sino también la utilización en pro de la defensa de la salud de los consumidores. El organismo de control de medicamentos y demás insumos para la salud, empleando los medios de una vigilancia sanitaria efectiva y concreta, controla los insumos que están en el mercado independientemente del tipo de rotulación, mecanismos de comercialización y origen de los productos⁵³.

La farmacovigilancia se ha convertido en los últimos años, en un tema de alta prioridad de los servicios de salud de casi todos los países. Cabe señalar que el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) en México, con información de su base de datos y de la sede internacional, así como señales de alerta de agencias reguladoras, han permitido realizar comunicados relacionados con el uso de medicamentos tales como reacciones adversas, errores durante su prescripción, interacciones, modificaciones en la información para prescribir, así como información general, con el objeto de proteger a la población mexicana contra riesgos a la salud provocados por su uso.

Sin embargo, el problema hoy en día es la falta de calidad en la información proporcionada en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, lo que dificulta en gran medida poder establecer una relación causal entre el medicamento sospechoso y la manifestación clínica. Con la aplicación de esta norma, NOM-220-SSA1-2012, se pretende mejorar la calidad en la información al reportar la sospecha de reacción adversa de un medicamento.

En el caso de la investigación clínica, en México, los principales problemas relacionados a la farmacovigilancia que se presentan son:

- Subestimación por parte del paciente ante un evento adverso al medicamento en estudio que no lo notifica ante su médico
- Negligencia por parte del médico para notificar ante el laboratorio productor o la autoridad regulatoria
- Falta de seguimiento del evento adverso por parte del médico⁵⁴.

Como metodología para la detección de las reacciones adversas a los medicamentos, se realiza la notificación espontánea. Este método emplea la valoración de la causalidad, cuya finalidad es disminuir la ambigüedad de los datos, así como evitar conclusiones erróneas, mediante la utilización de algoritmos estandarizados. No existe un algoritmo como patrón único para establecer la causalidad, pero el que más se emplea es el algoritmo de naranjo, el cual consiste en una secuencia lógica de preguntas con una escala de calificación que al final permite establecer la causalidad por categorías⁵⁵.

A nivel mundial, las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, incluyendo a los medicamentos biotecnológicos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales procedentes de los países miembros y provenientes de los profesionales de la salud, pacientes, la industria farmacéutica y los centros de investigación, ingresan a la base de datos de la OMS (vigibase), donde se les aplica un procedimiento estadístico que permite encontrar reacciones adversas nuevas. La confirmación de una asociación entre la reacción adversa y el medicamento se demuestra mediante la realización de estudios epidemiológicos.

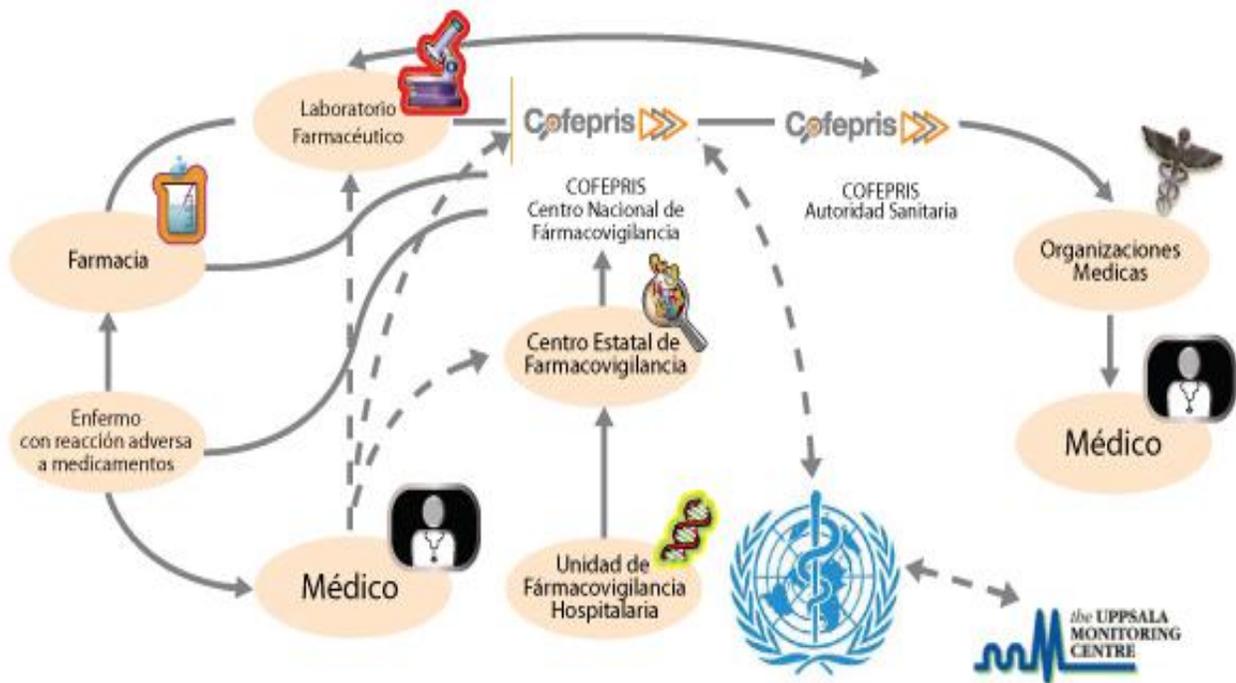


Figura 2. Flujo de información en el proceso de farmacovigilancia⁵⁶.

Durante el proceso de farmacovigilancia puede haber fallas en la comunicación de seguridad de los medicamentos entre las personas involucradas (usuarios de medicamentos, profesionales de la salud, investigadores, académicos, medios de comunicación, industria farmacéutica, reguladores de medicamentos, gobiernos y organizaciones internacionales de salud) lo cual puede llevar a la desconfianza, mala información y acciones equivocadas, resultando en daño donde la información de seguridad de los medicamentos puede estar oculta, suspendida o ignorada. De acuerdo al sexto boletín emitido por la COFEPRIS en 2014, estas acciones requieren sistemas de legislación nacional e internacional que garanticen el intercambio completo y libre de información y normas eficaces de evaluación. Estos estándares deben garantizar que los riesgos y beneficios puedan evaluarse, explicarse y actuar sobre ellos de manera abierta con el fin de promover la confianza⁵⁷.

3.5. Guías y trámites establecidos en la investigación clínica: COFEPRIS Y CONBIOÉTICA.

COFEPRIS

En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), es la autoridad sanitaria que tiene a su cargo el ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitario en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables.

Dentro de su alcance en regular en el territorio nacional la investigación en materia de salud que involucre seres humanos y (o) muestras biológicas de éstos, ha establecido formatos y guías para la solicitud de autorización de protocolos de investigación.

De acuerdo a la solicitud de autorización de protocolos de investigación, la COFEPRIS ha establecido las siguientes modalidades:

- **COFEPRIS-04-010-A.** Medicamentos, biológicos y biotecnológicos.
Esta solicitud incluye a los protocolos de las fases I a IV, que involucran: productos biológicos, remedios herbolarios, suplementos alimenticios, en los que se pretendan estudiar alguna propiedad terapéutica para comercializarse como medicamentos. Aplica también para los protocolos que involucren toma de muestras biológicas, estudios de farmacogenética y/o farmacogenómica.
- **COFEPRIS-04-010-B.** Medicamentos (estudios de bioequivalencia).
Dentro de esta solicitud están los protocolos que contienen medicamentos cuyo activo ya se comercializa, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas, y que no sean los referidos en la modalidad 04-010-A. También incluye a los: estudios de bioequivalencia, biodisponibilidad, farmacocinética y farmacodinamia.
- **COFEPRIS-04-010-C.** Nuevos recursos (estudio de materiales, injertos, trasplantes, prótesis, procedimientos físicos, químicos y quirúrgicos) y otros métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación que

realicen en seres humanos o en sus productos biológicos, excepto los farmacológicos.

- **COFEPRIS-04-010-D.** Investigación sin riesgo (estudios observacionales que emplean técnicas, métodos de investigación documental y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los sujetos de investigación).
- **COFEPRIS-09-012.** Solicitud de modificación o enmienda a la autorización de protocolos de investigación

La última modificación llevada a cabo por la COFEPRIS para la guía de sometimiento para protocolo de investigación en seres humanos (homoclave COFEPRIS-04-010) fue en Julio 2015, versión 2.1.

Por otro lado, de acuerdo a las características de la solicitud de autorización, la COFEPRIS, también establece las siguientes guías:

- Guía para sometimiento de inclusión de centro
- Guía para sometimiento de enmiendas y otros cambios
- Guía para sometimiento de modificación a oficio previamente emitido
- Guía para someter otros tipos de trámites⁵⁸

Todos los documentos y guías establecidos por la COFEPRIS se encuentran permanentemente en revisión y actualización, con la finalidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los insumos para la salud.

CONBIOÉTICA

La Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA) es un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud con autonomía técnica y operativa, responsable de definir las políticas nacionales que plantea esta disciplina.

Dentro de las atribuciones que tiene la CONBIOÉTICA esta promover que en las instituciones de salud pública y privada se organicen y funcionen Comités

Hospitalarios de Bioética (encargados de analizar los conflictos de valores y principios bioéticos que pudiesen surgir durante el proceso de la atención médica o en la docencia que se imparte en el área de salud) y Comités de Ética en Investigación. Para esto, dicha Comisión, ha establecido criterios uniformes para la integración y funcionamiento de los Comités en las guías:

- Guía Nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités Hospitalarios de Bioética
- Guía Nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación⁵⁹

La actualización más reciente de ambas guías ha sido publicada por la Comisión Nacional de Bioética en la cuarta edición, 2013.

En materia de investigación en seres humanos como requisito de sometimiento de un protocolo, la guía COFEPRIS-04-010 solicita apegarse a las disposiciones establecidas en la guía referente a la integración y funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación de la CONBIOÉTICA.

Conclusiones.

Es muy importante la investigación clínica porque de ella depende la generación de mejores medicamentos para contribuir cada vez más a una mejor calidad de vida. Es de destacar por tanto la trascendencia de la participación voluntaria de los pacientes, quienes nos conducen a obtener la certeza de que los nuevos tratamientos son seguros y eficaces.

Sin embargo la investigación en seres humanos presenta varias aristas. Por un lado está la intención del médico por actuar de acuerdo al método científico y al mismo tiempo velar por la seguridad del paciente. Por otro lado están los intereses de la industria farmacéutica, las instituciones de salud y las instancias gubernamentales encargadas de vigilar el proceso.

Con relación a las instituciones de salud, los procesos burocráticos retardan los convenios financieros y el proceso regulatorio (aprobaciones de los comités de investigación, de ética en investigación y de bioseguridad) para que se pueda llevar a cabo la investigación clínica.

En cuanto a los convenios financieros, el área jurídica de algunas instituciones tarda aproximadamente entre 2 a 8 meses en revisarlos. Esto depende del tiempo que se lleve cada responsable de la institución en revisarlo y en obtener las firmas de todas las partes (Patrocinador-Investigador-Institución).

Antes de realizar una investigación se deben definir primero cuáles son las prioridades de las comunidades en el campo de la salud. Lo recomendable es que los patrocinadores (industria farmacéutica e instituciones) junto con las comunidades seleccionaran aquellas investigaciones que beneficiaran al máximo la salud y el bienestar de su población.

La regulación ética de la investigación clínica implica además un compromiso de las autoridades responsables del bienestar de la población.

Dentro de la investigación clínica en el país, tenemos:

- Un fortalecimiento normativo con la nueva actualización de la Ley General de Salud y su reglamento, que pretende que el país esté a la vanguardia en América Latina, con un marco legal completo, moderno y transparente que rijan a todos los fabricantes nacionales e internacionales de la industria farmacéutica que pretendan aplicar sus medicamentos en la población mexicana.
- Mayor participación de los sitios privados que han unido esfuerzos con la intención de participar de una manera rápida y eficiente en los procesos regulatorios.

Sin embargo, falta:

- El compromiso de los médicos para el desarrollo de la investigación clínica, los cuales están poco dispuestos a realizar investigación básica, epidemiológica o clínica debido a que a la par tienen que realizarla junto con su trabajo asistencial. Como consecuencia la sobrecarga de trabajo en tales casos dificulta el desarrollo de la investigación clínica y la posibilidad de adquirir la preparación metodológica y ética correspondiente.
- Preparación en la capacitación de los miembros en los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad; en la metodología científica para la evaluación de los protocolos de investigación, así como en el área de bioética.
- Actualizar constantemente la regulación en investigación clínica para establecer un orden que permita atender apropiadamente las exigencias éticas del avance de la ciencia y medicina. Esto brindaría a los investigadores e instituciones una mejor orientación para desarrollar su labor.
- Profundizar en el desarrollo del pensamiento ético en el campo de la investigación en seres humanos, para no subestimar las consecuencias de los errores en los actos médicos clínicos y de investigación clínica.

- Fomentar e impulsar más a la investigación clínica por parte de la industria farmacéutica y las instituciones públicas y privadas relacionadas a la salud.
- Más equidad para acceder a los servicios de salud pero también mayor control de las investigaciones para evitar los casos en los que, por carencias económicas, la población queda a expensas de aceptar su participación en investigaciones no adecuadas.

Por mucho que se legisle y se norme un estudio clínico, por más que se llegue a acuerdos entre países y dentro de las sociedades, quienes siguen teniendo toda la potencialidad que su mente y los recursos económicos les permitan, son los investigadores y las entidades patrocinadoras de estas investigaciones.

Por lo anterior, este trabajo cumplió con los objetivos planteados.

Para finalizar, quiero anotar aquí que mi trabajo puede ser una guía importante para mis compañeros químicos fármaco biólogos y para todos aquellos que hayan decidido dedicarse al aspecto legal de la investigación clínica. Dejo pues a la Universidad Nacional Autónoma de México esta investigación actualizada, seria y útil sobre el marco regulatorio de la investigación clínica en México.

Bibliografía

1. Politis Virk, K. (2009). *Trials in Mexico: Addressing the challenges*. Recuperado el 14 de Noviembre de 2014, de Clinical Trials outsourcing: <http://languageconnections.com/wp-admin/Publications/Trials%20in%20Mex%20Addressing%20the%20Challenges.pdf>
2. *Real Academia de la Lengua*. (2014). Recuperado el 24 de Febrero de 2014, de Real Academia de la Lengua: <http://buscon.rae.es/drae/srv/search?id=7ok28mpSCDXX2SNekCzs>
3. Aguilar, E. A. (SF). *La investigación clínica: conceptos y ética*. Recuperado el 24 de Febrero de 2014, de Louisiana State University Health Sciences Center: <http://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=4&ved=0CD0QFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.bibalex.org%2Fsupercourse%2Fsupercourseppt%2F21011-22001%2F21811.ppt&ei=T1N0U4bbM4aPqAaLwIKABQ&usg=AFQjCNGvzUtiGtVnhZ9rt1qhqcOrLoisIQ>
4. *COFEPRIS*. (15 de Agosto de 2013). Recuperado el 7 de Octubre de 2014, de Moléculas Nuevas: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Mol%C3%A9culas%20nuevas/Introducci%C3%B3n-Mol%C3%A9culas-Nuevas.aspx>
5. *OMS*. (2014). Recuperado el 7 de Octubre de 2014, de Vacunas: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>.
6. Cano Moreno, L. D., & Olivera Salas, A. O. (SF). *COFEPRIS*. Recuperado el 7 de Octubre de 2014, de Medicamentos huérfanos: <file:///C:/Users/Win7/Downloads/15%20MEDICAMENTOS%20HUERFANOS.pdf>
7. Ramírez Herrera, R. (SF). *COFEPRIS*. Recuperado el 7 de Octubre de 2014, de Estudios Pre-clínicos y Clínicos: [file:///C:/Users/Win7/Downloads/11%20ESTUDIOS%20PRE%20Y%20CLINICOS%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Win7/Downloads/11%20ESTUDIOS%20PRE%20Y%20CLINICOS%20(1).pdf)
8. Mancini Rueda, R. (SF). *Normas éticas para la investigación clínica*. Recuperado el 9 de Octubre de 2014, de Universidad de Chile: <http://www.uchile.cl/portal/investigacion/centro-interdisciplinario-de-estudios-en-bioetica/publicaciones/76992/normas-eticas-para-la-investigacion-clinica>.
9. *CONBIOÉTICA*. (27 de Enero de 2014). Recuperado el 26 de Agosto de 2014, de ¿Qué es la bioética?: <http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/interior/queeslabioetica.html>
10. Morales González, J. (2011). *Principios de Ética, Bioética y Conocimiento del Hombre*. México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
11. Islas Carbajal, M. (2000). *Biología Molecular en la Clínica*. México: McGraw-Hill Interamericana.

12. *Enciclopedia de salud, dietética y psicología*. (6 de Mayo de 2010). Recuperado el 17 de Octubre de 2014, de ¿Qué es la biomedicina? Definición, concepto y objetivos: <http://www.encyclopediasalud.com/categorias/ecologia-biologia-y-biomedicina/articulos/que-es-la-biomedicina-definicion-concepto-y-objetivos>
13. Sánchez Jiménez, A. (20 de Febrero de 2014). México, país subdesarrollado en bioética: Ruy Pérez Tamayo. *La Jornada*, pág. 40.
14. González V., J. (2012). *CONBIOÉTICA*. Recuperado el 23 de Enero de 2015, de Décimo sexta transmisión del ciclo de video conferencias: <https://www.youtube.com/watch?v=QsgiXySH2Os>
15. Velázquez Elizarrarás, J. C. (2008). *Instituto de investigaciones jurídicas. UNAM*. Recuperado el 22 de Enero de 2015, de El derecho internacional ante los desafíos del genoma humano y la bioética, en el marco de la organización y las declaraciones internacionales. Su proyección al derecho mexicano.: <http://biblio.juridicas.unam.mx/revista/pdf/DerechoInternacional/8/art/art11.pdf>
16. *op.cit.* Velázquez Elizarrarás, J. C. (2008)
17. *Lineamientos para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización*. (2006).
18. *CONBIOÉTICA*. (12 de Abril de 2012). Recuperado el 26 de Agosto de 2014, de ¿Qué es la Comisión Nacional de Bioética?: <http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/interior/queeslacomision.html>
19. Cano Valle, F., & Torres Cosme, J. L. (2009). *Ética en la Investigación científica: perspectivas de la Comisión Nacional de Bioética. En el papel de la ética en la investigación científica y la educación superior*. México: Academia Mexicana de Ciencias.
20. Avila Funes, J. A. (25 de Abril de 2013). *INCMNSZ. Secretaría de Salud*. Recuperado el 20 de Agosto de 2014, de Causas frecuentes de rechazo o no aprobación de los proyectos enviados al comité de ética: <http://132.247.8.18/opencms/contenido/investigacion/comiteEtica/causasFrecuentes.html>
21. *op.cit.* Ávila Funes, J. A. (25 de Abril de 2013)
22. Rodríguez, R. (5 de Marzo de 2014). *El Universal*. Recuperado el 21 de Agosto de 2014, de COFEPRIS cambia protocolos de investigación clínica: <http://www.eluniversal.com.mx/nacion-mexico/2014/cofepris-cambia-protocolos-de-investigacion-clinica-992790.html>

23. Gallaga Solórzano, J. C. (2014). El impacto académico, asistencial y económico de la profesionalización en la conducción de estudios clínicos internacionales en México. *Conferencia en el Auditorio del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Campus Ciudad de México*. México.
24. CCINSHAE. (22 de Abril de 2014). *INSHAE*. Recuperado el 25 de Junio de 2014, de Unidad Habilitada de Apoyo al Predictamen UHAP-CCINSHAE. Secretaría de Salud: http://www.ccinshae.gob.mx/2014/01_uhap_ccinshae.html
25. CCINSHAE. (19 de Mayo de 2014). *INSHAE*. Recuperado el 25 de Junio de 2014, de Unidad Habilitada de Apoyo al Predictamen. Preguntas frecuentes. Secretaría de Salud: http://www.ccinshae.gob.mx/2014/09_preguntas_frecuentes.html
26. CCINSHAE. (25 de Abril de 2014). *INSHAE.UHAP*. Recuperado el 25 de Junio de 2014, de Procedimiento general de atención. Secretaría de Salud: http://www.ccinshae.gob.mx/2014/06_procedimiento_general_atencion.html
27. *INSHAE*. (Abril de 2014). Recuperado el 25 de Junio de 2014, de Día Mundial de la Fibromialgia. Boletín informativo. Secretaría de Salud. Dirección General de Políticas de Investigación en Salud: http://www.smsp.org.mx/documentos/Lunes_12_mayo.pdf
28. *Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud*. (02 de Abril de 2014). Recuperado en Mayo de 2014, de Texto vigente. Última reforma publicada. DOF-02-04-2014.: <http://i.guerrero.gob.mx/uploads/2014/10/REGLAMENTO-DE-LA-LEY-GENERAL-DE-SALUD-EN-MATERIA-DE-INVESTIGACION-PARA-LA-SALUD-%C3%9Altima-reforma-publicada-DOF-02-04-2014.pdf>
29. Carranza, D. (2013). Investigación Clínica en México. *Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Unidad Académica, Médica Sur*. México.
30. Mainetti, J. A. (1989). *Ética Médica*. Recuperado el 20 de Septiembre de 2014, de Quirón: <http://www.bioeticanet.info/documentos/nuremberg.pdf>
31. *Revisión de la última actualización de la Declaración de Helsinki*. (2014). Recuperado el 24 de Enero de 2015, de http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/orain_farmacia/es_orain/adjuntos/PDF%20revisión_declaración_helsinki.pdf
32. Marcos, A. (2003). *La investigación clínica desde la perspectiva de la bioética y los estudios de CTS en: Bioética, Ciencia, Tecnología y Sociedad*. Recuperado el 26 de Agosto de 2014, de Colección Bios y Ethos: www.repositoriodigital.ipn.mx/.../METODOLOGIA%20DE%20LA%20...

33. Lolas Stepke, F. (2012). *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/ccis/files/2012/08/PAUTASETICASINTERNACIONALES2002.pdf>
34. ICH. (1997). Recuperado el 2 de Enero de 2015, de Topic E6 (R1). Guideline for Good Clinical Practice. Harmonised Tripartite Guideline: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>
35. ICH. (27 de Octubre de 1994). Recuperado el 2 de Enero de 2015, de Topic ICH-E2A. Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf
36. ICH. (18 de Noviembre de 2004). Recuperado el 2 de Enero de 2015, de Topic ICH-E2E. Guideline Pharmacovigilance Planning: https://firstclinical.com/regdocs/doc/?showpage=1&db=ICH_E2E
37. *Guía de Farmacovigilancia*. (Enero de 2013). Recuperado el 20 de Enero de 2015, de Elaboración de reportes periódicos de seguridad: file:///C:/Users/Win7/Downloads/guia_psur.pdf
38. LGS. (2011). *Ley General de Salud. Última Reforma DOF-10-06-2011*. México.
39. LGS. (16 de Noviembre de 2011). *DOF-16-11-2011*. Recuperado el 27 de Octubre de 2014, de Ley General de Salud: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5219978&fecha=16/11/2011
40. LGS. (14 de Diciembre de 2011). *DOF-14-12-2011*. Recuperado el 27 de Octubre de 2014, de Ley General de Salud: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5224260&fecha=14/12/2011, http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5224261&fecha=14/12/2011
41. LGS. (30 de Enero de 2012). *DOF-30-01-2012*. Recuperado el 27 de Octubre de 2014, de Ley General de Salud: http://www.pjetam.gob.mx/legislacion/Diario_Oficial/2012/D.O.30-ENE-12.pdf
42. RLGS. (1986). *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. DOF-23-12-1986*. México.
43. RLGS. (2014). *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Última reforma DOF-02-04-2014* México.

44. *Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud*. (13 de Abril de 2014). Recuperado el 8 de Julio de 2014, de NOM vigentes. Secretaría de Salud: <http://www.spps.gob.mx/normas-oficiales-mexicanas.html>
45. NOM-012-SSA3-2012. (4 de Enero de 2013). *Diario Oficial de la Federación*. Recuperado el 12 de Abril de 2014, de Secretaría de Gobernación: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013
46. Cerón Sánchez, A. (30 de Abril de 2013). *COFEPRIS, Tema 3*. Recuperado el 8 de Julio de 2014, de El impacto de la NOM-012 en la actualización de los lineamientos de la BPC: http://www.ameifac.org.mx/docs/Foro_Investigacion_30_Abril_2013.pdf
47. COFEPRIS. (21 de Agosto de 2013). *Registro Nacional de Ensayos Clínicos*. Recuperado el 15 de Agosto de 2015, de Manual del usuario para registro: [http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Registro%20Nacional%20de%20Ensayos%20Cl%C3%ADnicos%20\(RNEC\)/RNEC-\(usuarios-registrados\).aspx](http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Registro%20Nacional%20de%20Ensayos%20Cl%C3%ADnicos%20(RNEC)/RNEC-(usuarios-registrados).aspx)
48. Espinosa Molina, J. R. (21 de Agosto de 2013). *NOM-004-SSA3-2012 Del expediente clínico*. Recuperado el 8 de Julio de 2014, de Facultad de Medicina Humana, Dr. Manuel Velasco Suárez: <http://es.slideshare.net/espimoli/nom-25472304>
49. PROY-NOM-004-SSA3-2009. (5 de Octubre de 2010). *Diario Oficial de la Federación*. Recuperado el 15 de Julio de 2014, de Secretaría de Gobernación: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5161919&fecha=05/10/2010
50. NOM-257-SSA1-2014. (11 de Diciembre de 2014). *Diario Oficial de la Federación*. Recuperado el 2 de Abril de 2015, de Secretaría de Gobernación: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5375517&fecha=11/12/2014
51. RIS. (14 de Marzo de 2014). *Reglamento de Insumos para la Salud*. Recuperado el 12 de Marzo de 2015, de Artículo 81-bis: <file:///C:/Users/Win7/Downloads/rtoinsumos.pdf>
52. Rodríguez, R. (11 de Diciembre de 2014). *El Universal*. Recuperado el 12 de Marzo de 2015, de Expiden nueva norma para medicamentos biotecnológicos: <http://www.eluniversal.com.mx/sociedad/2014/expiden-nueva-norma-para-medicamentos-biotecnologicos-1061309.html>
53. Rentería, C. (13 de Abril de 2014). *COFEPRIS*. Recuperado el 8 de Agosto de 2014, de Antecedentes de la Farmacovigilancia. Secretaría de Salud: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Antecedentes.aspx>
54. Bondani Guasti, A. (2013). Simposio "Investigación Clínica en México". Unidad Académica Médica Sur. México.

55. Gil García, P. A. (Mayo de 2008). *La Farmacovigilancia: aspectos generales y metodológicos*. Recuperado en Agosto de 2015, de http://bdigital.ces.edu.co:8080/dspace/bitstream/123456789/323/2/La_farmacovigilancia_aspectos_generales_metodologicos.pdf
56. Rentería, C. (13 de Abril de 2014). *COFEPRIS*. Recuperado el 8 de Agosto de 2014, de Secretaría de Salud: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Flujograma.aspx>
57. *Sexto Boletín Informativo*. *COFEPRIS*. (2014). Recuperado el 8 de Agosto de 2014, de Secretaría de Salud: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Boletin-Informativo.aspx>
58. Barcenás Puentes, S. (26 de Agosto de 2015). *COFEPRIS*. Recuperado el 28 de Agosto de 2015, de Secretaría de Salud. Trámites.: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx>
59. *Comisión Nacional de Bioética*. *Secretaría de Salud*. (11 de Septiembre de 2015). Recuperado el 21 de Septiembre de 2015, de Comités: <http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/interior/registrocomites/Guias.html>

Anexo 1. Formato CIOMS para reportar sospechas de reacciones adversas.

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT	

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year	Years		Day	Month	Year	
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		
	24b. MFR CONTROL NO.	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP	