



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**IMPORTANCIA DEL MONITOREO CLÍNICO EN  
ESTUDIOS FASE III Y IV**

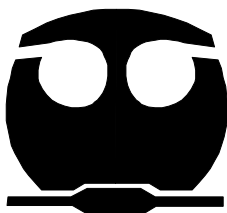
**INFORME DE LA PRÁCTICA PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A :**

**SAMANTHA FERRÁEZ PINEDA**



**MÉXICO, D. F.**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>CAPITULO 1</b>	
Introducción	6
<b>CAPITULO 2</b>	
Antecedentes	8
2.1 Regulación de la Investigación Clínica	8
2.2 Fases de la Investigación Clínica	12
2.3 Investigación de nuevas moléculas	14
2.3.1 Ensayos Clínicos de Fase I	14
2.3.1.1 Voluntarios sanos	15
2.3.2 Ensayos Clínicos de Fase II	17
2.3.2.1 Diseño de estudios de búsqueda de dosis	18
2.3.3 Ensayos Clínicos de Fase III	20
2.3.4 Ensayos Clínicos de Fase IV	21
2.4 Consentimiento de Informado	21
2.4.1 Voluntariedad	22
2.4.2 Información	22
2.4.3 Comprensión	22
2.4.4 Confidencialidad	23
2.5 Importancia del Monitoreo Clínico en la Investigación Clínica	23
<b>CAPITULO 3</b>	
Actividades Desarrolladas	25
3.1 Estructura del Área	25
Figura 1	26
3.2 Actividades como Monitor Clínico	27
3.2.1 Estudios de factibilidad	27
3.2.2 Documentación	27
3.2.3 Selección de investigadores y centros de investigación	29
3.2.4 Reuniones de investigadores	30
3.2.5 Sometimientos a Comités de Ética	30
3.2.6 Sometimiento a la Secretaría de Salud (COFEPRIS)	30
3.3 Monitoreo	30
3.3.1 Visitas de inicio	30

3.3.2	Visitas de monitoreo	31
3.3.3	Consentimientos de informado	31
3.3.4	Revisión de documentos fuente con documentos del estudio	32
3.3.6	Revisión de diarios y/o cuestionarios de los pacientes	33
3.3.6	Medicamento de estudio y apego al tratamiento	33
3.3.7	Toma de laboratorio y resultados de laboratorio	34
3.3.8	Revisión de material del estudio	34
3.3.9	Revisión de la carpeta del estudio	35
3.3.10	Retroalimentación de la visita de monitoreo	35
3.3.11	Reportes de monitoreo	35
3.3.12	Limpieza de datos	36
3.3.13	Reconciliación y destrucción de medicamento	36
3.3.14	Cierre de los centros de investigación	36
3.3.15	Resultados del estudio	36
	Figura 2	37
3.4	Estudios monitoreados	38
3.4.1	Estudio I	39
3.4.2	Estudio II	42
3.4.3	Estudio III	45
3.4.4	Estudio IV	51
	<b>CAPITULO 4</b>	
	Conclusiones	57
	<b>CAPITULO 5</b>	
	Referencias	59

## **CAPITULO 1**

### **Introducción**

En la actualidad la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos son la base para descubrir nuevas terapias y tratamientos para diferentes padecimientos. La investigación y desarrollo de un nuevo medicamento se divide en la fase pre-clínica que se lleva a cabo en animales y la fase clínica que se lleva a cabo en humanos. La investigación clínica se divide en 4 fases y se basa en las Buenas Prácticas Clínicas que son un estándar para el diseño, conducción, desarrollo, monitoreo, auditoria, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que aseguran que los datos y reporte de resultados son creíbles y exactos y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos en estudio están protegidos. (8)

El monitoreo de los estudios clínicos es una parte fundamental de la investigación clínica. Por medio del mismo, se supervisa el progreso de los estudios y se asegura que sean conducidos, registrados y reportados de acuerdo al protocolo, Procedimientos Normales de Operación (PNO's), Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables. El bienestar y seguridad de los pacientes en investigación es lo más importante en un estudio, el monitoreo clínico es una herramienta que se utiliza para asegurar que los pacientes no estén en riesgo cuando participan en un protocolo de investigación. (8)

El objetivo de este reporte de la Práctica Profesional es dar un panorama general de la importancia del monitoreo clínico en estudios fase III y IV, así como el de explicar las actividades realizadas durante los monitoreos como son: estudios de factibilidad, reuniones de investigadores, visitas de inicio, visitas de monitoreo, revisión y reporte de eventos adversos serios y no serios, revisión de consentimientos de informado, visitas de cierre, conteo de medicamento y limpieza de datos, así como el de mencionar los problemas encontrados durante el proceso y soluciones a estos problemas. Se señala también la importancia de

la formación profesional del QFB como oportunidad de desarrollo profesional en el área de investigación clínica.

En los últimos 4 años mi desempeño profesional se ha orientado al monitoreo clínico. Durante este período he participado como monitor de estudios clínicos en fases III y IV de fármacos a ser utilizados en diferentes áreas terapéuticas. En la tabla 1 se presentan los protocolos de investigación en los cuales he participado.

<b>Tabla I. Protocolos de investigación</b>			
<b>Fase clínica</b>	<b>Área Terapéutica</b>	<b>Indicación</b>	<b>Numero de centros / pacientes</b>
Fase III	Cardiovascular	Antitrombótico	7/50
Fase III	Gastrointestinal	Protección gastrointestinal en pacientes con uso de antiinflamatorios no esteroideos	7/30
Fase IV	Gastrointestinal	Dispepsia en pacientes con H. Pylori (+)	9/154
Fase III	Cardiovascular	Diabetes Mellitus Tipo II	10/144

## **CAPITULO 2**

### **Antecedentes**

#### **2.1 Regulación de la Investigación Clínica**

Los avances en el área de la medicina son incontables. Algunas de las causas del desarrollo de esta área son la investigación de nuevas moléculas y los estudios en seres humanos. En el siglo pasado se hacía experimentación en animales, en individuos condenados a muerte y cadáveres humanos, sin embargo, a mediados del siglo pasado, la manera de ver la investigación clínica sufrió una transformación.

En los años 40, con la detonación de las bombas atómicas y los experimentos en seres humanos que se llevaban a cabo en los campos de concentración nazis, se creó conciencia mundial acerca de este problema, por lo que en 1947 se estableció el Código de Nuremberg (1-2) que fue el primer Código Internacional de Ética para la investigación en seres humanos. Con este código se inició formalmente la ética en la investigación en seres humanos enfocada a evitar transgresiones a los derechos y al bienestar de las personas.

En general el Código de Nuremberg se basa en tres conceptos fundamentales que son:

1. El sujeto que participa en una experimentación debe dar un consentimiento voluntario y debe conservar su libertad y poder de auto conservación permanentemente.
2. El experimento debe ser necesario, preparado correctamente, con riesgos muy bajos de producir daño, invalidez o muerte.
3. El investigador debe ser calificado, para no producir daño y poder suspender el experimento en caso de peligro. (3)

Aún después de la institución de este código, en 1956 se encontró que, en una institución de niños con retraso mental en Staten Island, Nueva York a todos los niños recién ingresados, se les infectó deliberadamente con el virus de hepatitis con el fin de buscar una vacuna, justificando que todos los menores que habían

ingresado anteriormente se habían infectado espontáneamente. Se encontró que en todos los casos, los padres o tutores legales habían dado su consentimiento por escrito, pero en 1971 se investigó a fondo el caso y se descubrió que había sido bajo coerción ya que se les había amenazado con no recibirlos en la institución si se negaban. (3)

En 1963 en el Hospital Judío de Enfermos Crónicos en Brooklin, Nueva York se inyectaron células cancerosas a 22 pacientes ancianos sin su consentimiento, para descubrir la capacidad que pudiesen tener pacientes sin cáncer de rechazar dichas células. Un médico denunció estos acontecimientos a las autoridades y a los investigadores les suspendieron sus licencias aunque tiempo después fueron dispensados y solo los mantuvieron bajo vigilancia. (1-2)

Entre 1932 y 1972 en Tuskegee, Alabama se experimentó con 200 pacientes de raza negra enfermos de sífilis a los cuales no se les informó de su enfermedad y tampoco se les dio tratamiento a pesar de que poco tiempo después se descubrió la penicilina. La finalidad era conocer y comparar el avance de esa enfermedad con y sin terapia antibiótica. Durante los años que duró la experimentación, se publicaron los resultados en revistas científicas de prestigio y fue hasta 1972 cuando un periodista denunció el hecho y se suspendió la investigación. A este experimento se le denominó como “injusto éticamente” más no hubo sanciones para los involucrados. (1-2)

El caso de la Talidomida, un medicamento que se prescribía en los años 50 a mujeres embarazadas para calmar los vómitos, náuseas, ansiedad y mareos causó en 1960, terribles malformaciones fetales, lo que llevó, a los organismos dedicados al Control de Medicamentos, a tomar medidas serias para regular más estrictamente la investigación clínica. (5)

Debido a lo anterior, en 1964 la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial adoptó la Declaración de Helsinki (6), que define las pautas éticas para la investigación en seres humanos. Los principios básicos de esta declaración son los siguientes:

- La investigación debe responder a un diseño científico y contar con experiencias previas en animales.



- Debe responder al principio de la proporcionalidad y considerar los riesgos predecibles en relación con los beneficios posibles.
- Debe respetarse el derecho del ser humano sujeto de investigación, debiendo prevalecer su interés por sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- Debe obtenerse un consentimiento informado y respetarse la libertad del individuo en cualquier momento del estudio.

En 1966 el Departamento de Salud de Estados Unidos determinó ciertos principios que debían regular las investigaciones en seres humanos para obtener fondos públicos y el mismo año la Asamblea General de las Naciones Unidas adoptó el Pacto Internacional sobre Derechos Civiles y Políticos donde se estipula que nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos. Esta declaración establece la protección de los derechos y el bienestar de todos los seres humanos que son objeto de experimentación científica, estableciéndose gradualmente la doctrina del consentimiento libre e informado, basado en la autonomía de las personas. En el mismo año a través del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, las Naciones Unidas determinaron el compromiso del Estado, de respetar la indispensable libertad para la investigación científica y para la actividad creadora, el cual buscaba preservar la iniciativa científica que podría verse restringida por todos los acuerdos adoptados anteriormente.

Al parecer, las medidas anteriores tampoco fueron suficientes, ya que en la década de los sesenta siguieron publicándose numerosos casos de investigaciones contrarias a la ética, en recién nacidos, niños, ancianos, embarazadas, pacientes con deficiencia mental, pacientes psicóticos y sujetos moribundos, lo que dio como resultado la necesidad de generar medidas legislativas en las que se recomendaba la revisión previa de los protocolos, el control periódico de la investigación y la información inmediata a los afectados de cada daño o complicación que se hubiere encontrado en el estudio.

En 1974 el Congreso de Estados Unidos aprobó la “National Research Act” por la que se creó la National Commission for the Protection of Human Subjects of

Biomedical and Behavioral Research”, la cual definió la existencia obligatoria de un Ethical Advisory Board que fue el primer Comité de Ética de la Investigación formalizado legalmente y dio bases para la publicación en 1978 del Belmont Report (4) el cual propone como principios fundamentales en la investigación en seres humanos: el respeto a las personas, el principio de beneficencia y el de justicia. Las aplicaciones prácticas del reporte son el requerimiento de consentimiento informado, el balance entre beneficios y riesgos y la selección equitativa de los sujetos de experimentación.

En términos generales la carta de consentimiento debe incluir la información del estudio por escrito: debe contener una descripción del propósito del estudio, los procedimientos involucrados, riesgos e inconformidades, beneficios, procedimientos alternativos, confidencialidad y la participación voluntaria del paciente. Esta carta se debe discutir con el paciente. Para ello se debe contar con una persona calificada que explique el consentimiento al paciente y se asegure de que el paciente entiende la información. También se debe contar con una persona encargada de obtener la firma del paciente. (13)

En 1982 , el Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (6) revisaron la aplicabilidad de las Declaraciones Internacionales y las Normativas Nacionales y publicaron las Pautas Internacionales propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. El objetivo de estas Pautas era el de señalar cómo aplicar en forma eficaz los principios éticos que deben regir la ejecución de la investigación biomédica en seres humanos, especialmente en los países en desarrollo, dadas sus circunstancias socioeconómicas, leyes y reglamentos y sus disposiciones ejecutivas y administrativas. En 1985, la Organización Panamericana de la Salud acogió y adaptó a la realidad de las Américas las Pautas de la OMS, estableciendo normas para la Investigación en Seres Humanos que han servido de base para las diversas normativas y reglamentos que al respecto comienzan a surgir en nuestro país.

En 1997, con el propósito de unificar los criterios regulatorios, se estableció la Conferencia Internacional de Armonización (CIA), la cual proporciona una guía

estandarizada para las *Buenas Prácticas Clínicas en Investigación* en concordancia con los estándares existentes en la Unión Europea, los Estados Unidos, Japón, Australia, Canadá, los países nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS). (7-8)

Las Buenas Prácticas Clínicas son un estándar internacional ético y científico para el diseño, conducción, registro y reporte de estudios que involucren la participación de humanos. El cumplimiento de estos estándares asegura que los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes en el estudio, estén protegidos. Los estudios clínicos se diseñan y desarrollan basados en estas guías. (8)

El sistema de salud en México a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS sigue estrictamente las guías internacionales para la investigación descritas en la Declaración de Helsinki y también las contenidas en las Buenas Prácticas Clínicas y la Conferencia Internacional de Armonización. La Ley General de Salud en México indica que los protocolos en los cuales estén involucrados sujetos de investigación deben ser revisados y aprobados por tres Comités diferentes antes de que puedan iniciarse, estos Comités son: Comité de Ética, Comité Científico y Comité de Riesgo. (9)

## **2.2 Fases de la Investigación Clínica**

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos constituye uno de los espacios de creación científica que más llama la atención en el mundo contemporáneo, debido a la aparición de nuevos procesos patológicos y las consecuencias negativas que éstos provocan.

El impacto social de las investigaciones en este campo es cada vez mayor, muchos pacientes tienen sus esperanzas de recuperación en los resultados asociados con la obtención de agentes terapéuticos anti-VIH, antineoplásicos, antibacterianos, analgésicos, anticonvulsivantes, antitrombóticos, hipoglucemiantes, inhibidores de ácido, por sólo citar algunos ejemplos.

El desarrollo científico en esta esfera, al igual que en el resto de las ciencias, ha tenido un efecto importante en la cadena ciencia-tecnología-sociedad.

El descubrimiento de nuevas moléculas y el desarrollo de las formas de administración de éstas, hacen hoy de las ciencias químicas y las ciencias biomédicas dos ramas importantes del conocimiento, todo esto encaminado a lograr el tratamiento farmacológico más eficaz y con menos efectos secundarios. Este aspecto es reconocido como uno de los más significativos en los estudios sociales de la ciencia y la tecnología relacionados con la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. (11)

El punto de partida para el desarrollo de un nuevo medicamento es una molécula candidata, la cual debe ser suficientemente prometedora para que durante su desarrollo tenga éxito en los estudios preclínicos y clínicos. La investigación de nuevas moléculas es un proceso largo que abarca desde el estudio general de la molécula hasta la información y comercialización del producto terminado que en este caso sería un medicamento, pasando por la modelación molecular, síntesis y análisis, farmacología, farmacocinética y toxicidad, investigación clínica, estudios de productividad y registro sanitario. Para que un nuevo medicamento sea exitoso debe cumplir con las características anteriores y debe ser innovador y presentar un valor agregado sobre los productos que existen actualmente en el mercado. Una gran parte de las moléculas se descartan debido a que no cumplen con las características fisicoquímicas, farmacocinéticas o farmacológicas necesarias para continuar con su evaluación. Se sabe que de cada 5000 moléculas solo una puede llegar a ser un fármaco. (11)

El desarrollo de nuevos medicamentos abarca la fase pre-clínica, la cual comprende los estudios necesarios para proceder a realizar los primeros estudios en humanos. Los estudios preclínicos incluyen la evaluación química, así la investigación farmacocinética, farmacológica y toxicológica de la nueva molécula en especies animales. Los estudios farmacológicos y farmacocinéticos de la molécula deben establecer el mecanismo de acción de la molécula,

relación dosis-respuesta o concentración-respuesta y la duración del efecto, estudio de las vías de administración, efectos farmacológicos y estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción. A partir de esta información se establece la eficacia y seguridad de la molécula en animales así como la propuesta de dosis a ser administrada en humanos. (10)

### **2.3 Investigación de nuevas moléculas**

Clásicamente el periodo de desarrollo clínico de un producto farmacéutico se divide en 4 fases consecutivas, pero que se pueden superponer. Estas fases se diferencian por objetivos distintos:

La fase I incluye los primeros estudios que se realizan en seres humanos, que pretenden demostrar la seguridad del compuesto y orientar hacia el patrón de administración más adecuado para estudios posteriores. Se podría decir que se trata de estudios de farmacología humana.

La fase II tiene como objetivo proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto y establecer la relación dosis-respuesta. Se trata de estudios terapéuticos exploratorios.

Los ensayos clínicos de fase III evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento experimental en las condiciones de uso habituales y con respecto a las alternativas terapéuticas disponibles para la indicación estudiada. Se trata de estudios terapéuticos de confirmación.

La fase IV se realiza después de la comercialización del medicamento para estudiar condiciones de uso distintas de las autorizadas, como nuevas indicaciones, y la efectividad y seguridad en la utilización clínica diaria.

A continuación se detallarán las características de cada una de las fases de investigación clínica. (10)

**2.3.1 Ensayos clínicos de fase I.** Los primeros estudios que se realizan en seres humanos con un nuevo fármaco parten de los datos farmacológicos obtenidos en animales e intentan comprobarlos en seres humanos (farmacología humana). Un objetivo fundamental es demostrar la seguridad y tolerabilidad del compuesto, para lo que intentan averiguar la dosis máxima tolerada y definen la naturaleza de las reacciones adversas observadas. También pretenden orientar

hacia la pauta de administración más adecuada para estudios posteriores, para lo cual deben describir la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y las características farmacodinámicas, que en algunos casos concretos pueden suponer una estimación inicial de la actividad terapéutica; por ejemplo, si el compuesto produce reducción de la presión arterial podría ser de utilidad para el tratamiento de la hipertensión.

En esta fase también se realizan estudios de correlación farmacocinética-farmacodinamia y de interacciones con alimentos o con otros fármacos que se prevea que se van a utilizar en los mismos pacientes.

Los estudios de fase I se realizan habitualmente en voluntarios sanos. El número de sujetos por estudio suele ser bastante pequeño, entre 8 y 36, y en toda la fase I suelen participar un total de 30 a 100 voluntarios sanos. En cuanto al diseño, los estudios de fase I pueden ser controlados o no controlados, aleatorizados o no aleatorizados, abiertos, simple ciego o doble ciego. La duración total de la fase I suele ser de 9 a 18 meses. Cada ensayo de fase I se suele realizar en un solo centro, ya que el número de sujetos es pequeño y así se reduce la variabilidad. (10 -11)

**2.3.1.1 Voluntarios sanos.** Un voluntario sano es un sujeto que, según la información disponible, no padece ninguna enfermedad significativa con relevancia para el estudio propuesto, cuyas proporciones corporales y peso están dentro de los límites normales, y que tiene un estado mental que le permite comprender y otorgar su consentimiento válido para el estudio. Otros autores añaden que es un sujeto que no va a obtener ningún beneficio terapéutico de su participación en el ensayo clínico.

Podríamos preguntarnos por qué los estudios de fase I se realizan en voluntarios sanos. Los principales motivos son los siguientes:

- Los datos preclínicos no suelen ser buenos indicadores de un efecto terapéutico en pacientes.

- Es difícil justificar una monitorización intensiva y a veces molesta, en pacientes.
- Los sujetos sanos tienen mayor autonomía para expresar su consentimiento libremente.
- Ciertas enfermedades pueden producir alteraciones farmacocinéticas imprevisibles.
- En pacientes, los efectos de los fármacos se pueden confundir con síntomas de la enfermedad.
- Finalmente, el objetivo de estos estudios es disponer de suficiente información sobre seguridad y posología antes de administrar el fármaco a pacientes necesitados de tratamiento.

El principal motivo por el que los sujetos sanos participan en los ensayos clínicos es la compensación económica, aunque existen otros como el interés científico, la curiosidad, la búsqueda de nuevas experiencias, el altruismo, o para ayudar al equipo investigador. Los sujetos que participan en ensayos clínicos en fase I suelen tener ciertas características de personalidad, suelen ser extrovertidos, optimistas, con más autoconfianza, desinhibidos, susceptibles al aburrimiento y les gusta el riesgo y las nuevas sensaciones. (10-11)

No obstante, en algunas circunstancias los estudios en fase I no se pueden realizar en voluntarios sanos, bien por problemas éticos cuando se trata de fármacos muy tóxicos como los antineoplásicos o antirretrovirales, o bien cuando se quiere estudiar las características farmacocinéticas en situaciones especiales como en pacientes con alteración de la función renal o insuficiencia hepática o en pacientes tratados con otros fármacos que pueden producir interacciones, como los antiepilépticos.

El método de reclutamiento de voluntarios sanos debe estar especificado en el protocolo y se debe evitar cualquier tipo de presión. En ocasiones se ponen anuncios en periódicos u otros medios de comunicación masivos, los cuales

deben ser aprobados por el comité de ética de la institución en la cual se va a llevar a cabo la investigación o de los hospitales de referencia.

Para que los voluntarios sanos puedan participar en un ensayo clínico tienen que cumplir criterios de selección muy estrictos. Cuando se va a realizar el estudio se convoca a los voluntarios a una reunión en la que se les informa, verbalmente y por escrito, sobre los procedimientos y las fechas del estudio. No se realiza ningún procedimiento del estudio hasta que no dan su consentimiento por escrito para participar en el mismo. Posteriormente se realiza la historia clínica, la exploración física, el registro de signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura), un electrocardiograma, y análisis de sangre y orina. Finalmente si cumple los criterios se confirma su inclusión en el ensayo. Como objetivo secundario los estudios fase I se utilizan para obtener resultados de la actividad o del beneficio terapéutico del medicamento. (12)

**2.3.2 Ensayos clínicos de fase II.** Los estudios de fase II o estudios terapéuticos exploratorios son los primeros que se realizan en pacientes para determinar la eficacia del fármaco en la indicación propuesta. También pretenden determinar la dosis y la pauta de tratamiento más adecuada para esa indicación y que se utilizará en los estudios de fase III. En la fase II también se estudia el mecanismo de acción y se evalúa la seguridad y la farmacocinética en pacientes. (13)

El número de sujetos es mayor que en la fase I, pero sigue siendo reducido, un total de 100 a 400. Suele tratarse de ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo y con criterios de inclusión muy restrictivos para tener una muestra homogénea que nos permita comprobar la eficacia con un pequeño número de pacientes. Esta fase del desarrollo clínico suele durar de 1 a 3 años.

Algunos autores dividen la fase II en dos partes, la fase IIa en la que se realizan los primeros ensayos en pacientes, que en muchos casos se trata de estudios piloto, abiertos, en poblaciones de pacientes muy seleccionadas, y la fase IIb en



la que los ensayos son controlados con placebo y doble ciego para demostrar la eficacia de una forma más rigurosa, y se suelen tratar de ensayos fundamentales ("pivotal trials") para solicitar la comercialización de un fármaco. (11)

Estos estudios suelen ser de corta duración y se suelen utilizar variables intermedias o subrogadas para obtener resultados más rápidos. Por ejemplo, si se trata de un antihipertensivo se mide el efecto sobre la presión arterial sistólica y diastólica en lugar de medir la variable principal que sería la reducción de la mortalidad cardiovascular.

Un estudio de fase IIa se podría realizar en dos o más países, aunque es preferible realizar múltiples estudios piloto, cada uno en países diferentes. Los ensayos de fase IIb bien controlados no deberían realizarse en dos o más países, a no ser que la práctica de la medicina sea prácticamente igual en esos países y la población de pacientes sea casi la misma. No obstante, hay excepciones cuando es difícil reclutar el número de pacientes con rapidez o cuando el estudio es muy simple y se van a recoger pocos datos. Por el contrario, los ensayos clínicos de fase III casi siempre se realizan en múltiples países. (9-10-11)

**2.3.2.1 Diseño de estudios de búsqueda de dosis.** Un objetivo fundamental en la fase II es establecer la dosis más eficaz, y la relación entre la dosis o la concentración y la eficacia, para lo que se utilizan los ensayos de búsqueda de dosis.

Inicialmente se pueden realizar estudios piloto que pueden ser abiertos sin grupo control, y que son válidos cuando la variable de evaluación es objetiva. No obstante, los ensayos de búsqueda de dosis o de dosis-respuesta definitivos tienen que ser siempre controlados, doble ciego y con asignación aleatoria. Podemos distinguir dos tipos de diseño de ensayos de búsqueda de dosis: (10-11)

– Los **ensayos de dosis escalonada o de titulación de dosis**, en los que todos los pacientes empiezan con una dosis baja supuestamente eficaz y según la respuesta observada se aumenta la dosis hasta alcanzar la eficacia óptima o hasta que aparezcan efectos adversos. Tienen la ventaja de que se parecen a lo que sucede en la práctica clínica habitual e informan sobre la variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica, aunque tienden a sobrestimar la dosis terapéutica ideal.

– Por otro lado, en los **ensayos a dosis fijas** se administran diferentes dosis a los pacientes que se mantienen constantes a lo largo del tiempo. Estadísticamente este tipo de diseño es más robusto pero no refleja la variabilidad de las respuestas individuales y requiere un elevado número de sujetos. Existen otros tipos de diseños mixtos.

Un estudio de búsqueda de dosis adecuado debería incluir al menos 3 niveles de dosis, una dosis subóptima que no debería ser eficaz o ser poco eficaz, una dosis teóricamente óptima, otra dosis superior para ver si aumenta la eficacia, y un grupo con placebo o con el fármaco de referencia. La demostración de una clara relación dosis-respuesta es una buena garantía para un fármaco. Aunque en muchos casos no es posible establecer una clara relación dosis-respuesta.

Para estos estudios se puede utilizar un diseño cruzado, en el que cada sujeto recibe todas las dosis a diferentes tiempos, o un diseño paralelo, en el que cada sujeto solamente recibe una de las dosis. La ventaja del diseño cruzado es que cada paciente es su propio control, con lo que disminuye la variabilidad y se necesita un número menor de sujetos, pero tiene los inconvenientes de que solo se puede utilizar en enfermedades crónicas estables y puede aparecer efecto de arrastre (efecto del primer tratamiento administrado sobre el segundo), se solucionaría con un periodo de lavado prolongado, aunque no siempre es éticamente posible dejar a los pacientes sin tratamiento. Los estudios paralelos son más fáciles de realizar pero debido a la heterogeneidad entre los grupos se necesita un mayor tamaño de muestra. (11)

**2.3.3 Ensayos clínicos de fase III.** Los ensayos clínicos fase III tienen como objetivos fundamentales evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase II que sea representativa de la población general a la que iría destinada la intervención terapéutica. Los ensayos en Fase III deben ser preferentemente controlados y aleatorizados. La fase III constituye un conjunto de estudios de gran importancia para establecer una propiedad tan fundamental del medicamento como es su balance beneficio/riesgo que posteriormente va a marcar de manera profunda su verdadera utilidad en la práctica diaria. En esta fase la dosificación, tipo de paciente y diagnóstico clínico son muy importantes pero existen otros factores evaluables que pueden ser determinantes en la posterior utilización del fármaco. Por ejemplo: hora de administración, intervalo entre dosis, relación con los alimentos, interacciones con fármacos de uso frecuente, relación con los hábitos de los pacientes en cuanto a consumo de alcohol, tabaco, etc. Por esto los estudios fase III se conducen en condiciones de uso habitual para los pacientes. Estos estudios son controlados porque se comparan dos actuaciones terapéuticas, una de ellas ya es conocida por lo que los pacientes que reciben este tratamiento son el grupo control y con ellos se comparan la eficacia, seguridad y los costos del tratamiento a probar. Son estudios aleatorizados porque a cada paciente que es incluido se le asigna a uno u otro grupo de tratamiento siguiendo técnicas ya establecidas de distribución al azar, esta distribución debe ser equilibrada entre un tratamiento y otro. En esta fase pueden existir también estudios simple ciego ya que los pacientes desconocen el tratamiento que reciben o doble ciego cuando tanto el paciente como el investigador ignoran el tratamiento que se está empleando o triple ciego cuando además no conoce los tratamientos la persona que realiza el análisis estadístico de los datos que se obtengan a lo largo del estudio. El objetivo de los estudios ciegos es el de tratar de eliminar los numerosos factores de sesgo que tanto por parte del enfermo como por parte del investigador, del

fármaco y de otros factores ambientales pueden influir sobre los resultados finales del estudio. (10-11)

**2.3.4 Ensayos clínicos de fase IV.** La fase IV del desarrollo comienza después de la aprobación del medicamento. En esta fase se llevan a cabo estudios en población abierta para evaluar la eficacia y seguridad del medicamento en la indicación terapéutica para la cual fue aprobado. En esta fase los estudios pueden incluir cuestionarios de calidad de vida y farmacoeconomía que verifiquen una relación costo beneficio adecuada, también son utilizados para extensión de líneas, para acceder a poblaciones más amplias, cambiar una formulación existente o cambiar la dosis y para evaluar interacciones medicamentosas. Esta etapa, en que el medicamento está en uso generalizado en varios países permite que realmente se puedan apreciar los eventos adversos no reportados en otras fases o derivados del uso prolongado del medicamento y los factores de riesgo adicionales no conocidos.

Tomando en cuenta las fases de la investigación clínica y que los protocolos de investigación se llevan a cabo en humanos, la seguridad de los mismos es lo más importante, todos los protocolos de investigación deben cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas con el fin de salvaguardar los derechos de los sujetos que participan y para garantizar la calidad de los datos obtenidos en el mismo y que de esta manera la investigación sea productiva y sirva para el descubrimiento de nuevas opciones de tratamiento de diferentes padecimientos actuales. Para cumplir con lo anterior cualquier estudio clínico desde fase I hasta IV debe cumplir con la carta de consentimiento informado. (11-13)

## **2.4 Consentimiento Informado**

El consentimiento informado es el pilar ético básico de la investigación de nuevas moléculas

Se trata del procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos del

estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades.

Resulta imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en un ensayo clínico y así debe constar en todo trabajo publicado.

El consentimiento informado es el procedimiento formal para aplicar el principio de autonomía y debe reunir, al menos tres elementos: voluntariedad, información y comprensión. (10)

**2.4.1 Voluntariedad.** Los sujetos deben poder decidir libremente si quieren o no participar en un proyecto de investigación. Ello implica que no exista ningún tipo de presión externa ni influencia indebida en ninguno de sus grados, persuasión, manipulación, o coerción.

El carácter voluntario del consentimiento puede ser vulnerado cuando es solicitado por personas en posición de autoridad o de gran influencia sobre el sujeto de la investigación. En estos casos, debe ser otra persona desprovista de tales vínculos quien lo solicite. (10)

**2.4.2 Información.** Para poder decidir sobre la participación o no en una determinada investigación, cada sujeto debe recibir la información mínima necesaria, adaptada a su nivel de entendimiento, sobre el objetivo, procedimiento del estudio, beneficios esperados y riesgos potenciales, incomodidades derivadas de su participación, posibles alternativas, etc., así como el carácter voluntario de su participación y la posibilidad de retirar su consentimiento, sin perjuicio alguno.

Esta información debe ser dada al sujeto de forma clara y sin prisas, ofreciéndole la oportunidad de consultar posibles dudas o solicitar más información, y dejándole suficiente tiempo para tomar su decisión. (10)

**2.4.3 Comprensión.** Para que el consentimiento informado sea válido es preciso, además, que se haya comprendido la información proporcionada. La

capacidad de un individuo para comprender (competencia) está en función de su inteligencia, habilidad de razonamiento, madurez y lenguaje. Se admite que un sujeto es competente cuando puede tomar sus decisiones según sus conocimientos, escala de valores y metas personales, una vez analizadas las posibles consecuencias de su decisión. (10)

En el caso de que los sujetos de investigación sean no autónomos o no competentes, se deberá solicitar el consentimiento por sustitución a sus representantes, y a ser posible el asentimiento del sujeto. Siempre debe respetarse la decisión del sujeto a no ser que la investigación sea la única forma posible de proporcionarle una terapia a la que de otro modo no tendría acceso. (10)

**2.4.4 Confidencialidad.** Es una forma de respetar la autonomía de los sujetos, al garantizar que no se revelen datos correspondientes a su persona, a menos que ellos hayan dado su consentimiento. Se define como la libertad de un individuo para elegir el tiempo y circunstancias bajo las que, y sobre todo, el grado en que sus actitudes, creencias, conducta y opiniones son comunicadas u ocultadas a otros. (10)

## **2.5 Importancia del Monitoreo en la Investigación Clínica**

El Monitoreo Clínico es una herramienta de la Investigación Clínica que juega un papel muy importante en los estudios clínicos y se basa en revisar el progreso de un estudio y de asegurar que se conduce, registra y reporta de acuerdo con el Protocolo, Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's), Buenas Prácticas Clínicas (GCP's) y los requerimientos regulatorios que apliquen. (8)

El monitor clínico juega un papel muy importante ya que garantiza la autenticidad de la información y valida los datos obtenidos en la investigación por lo que su capacitación en cada protocolo y en las Buenas Prácticas Clínicas que son los fundamentos básicos de la investigación es primordial.

El puesto de monitor clínico implica una gran responsabilidad debido a que es el encargado de revisar que los procedimientos se cumplan, asegurar que la

investigación se lleve a cabo con apego al protocolo y reportar las desviaciones que se presenten durante el desarrollo de la investigación.

Las relaciones interpersonales en éste puesto también cobran mucha importancia debido a que la comunicación con los investigadores y su equipo de trabajo son fundamentales para el éxito de la investigación. El monitor clínico constituye también un apoyo importante para los investigadores y es el principal contacto. La disponibilidad de los monitores y su capacidad para resolver problemas y tomar decisiones son sumamente importantes ya que con ello se evitan errores y retrasos en el flujo de la información y se asegura que los pacientes o sujetos en investigación tengan seguridad al participar en un protocolo de investigación.

El monitoreo Clínico será el tema a desarrollar en este trabajo de informe de práctica profesional.

## **CAPITULO 3**

### **Actividades Desarrolladas**

#### **1.1 Estructura del Área**

El área de investigación clínica se encarga de llevar a cabo los protocolos de investigación para probar medicamentos nuevos en humanos o para darles una nueva indicación a los medicamentos que ya están a la venta, esta dividida por áreas terapéuticas y existen personas encargadas de cada una de las áreas; cardiovascular, gastrointestinal, oncológica, respiratoria, neurociencias e infectología. En el área de investigación clínica se llevan a cabo estudios fase II, III y IV.

El área esta estructurada de la siguiente manera:

1. Director Médico: Es la cabeza del departamento y el representante legal del área, se encarga de recibir toda la información de los protocolos de investigación que se van a realizar en nuestro país.
2. Gerentes Médicos: Son los encargados de dar soporte médico a los monitores clínicos para que puedan entender los protocolos y poder supervisarlos adecuadamente, los gerentes médicos son especialistas en cada área terapéutica.
3. Líder de Estudio: Es el encargado de distribuir la carga de trabajo entre los monitores clínicos, asigna los protocolos de investigación y participa en la selección de los investigadores y de los centros de investigación, realiza el trabajo administrativo referente a contratos y presupuesto, es la línea directa de reporte de los monitores clínicos.
4. Monitores Clínicos: Son los encargados de supervisar los protocolos clínicos y toda la información que se deriva de los mismos. El monitor clínico juega un papel muy importante ya que garantiza la autenticidad de la información y valida los datos obtenidos. Los monitores clínicos tienen un rol muy flexible dentro del área ya que no están especializados por



- área terapéutica, los protocolos se asignan dependiendo de la carga de trabajo de los monitores en el momento en que llegan los estudios.
5. Asistentes de investigación: Se encargan de revisar y archivar toda la documentación relacionada con los protocolos de investigación.
  6. Coordinador de medicamento: Se encarga de hacer los trámites para los permisos de importación del medicamento y del material de los protocolos. Distribuye el medicamento y material a los centros y se encarga de la destrucción del medicamento de estudio y los trámites administrativos para llevarlo a cabo.
  7. Regulación Sanitaria: Se encargan de tramitar las aprobaciones de los protocolos de investigación directamente con la COFEPRIS.

En la figura 1 se presenta la estructura del área de investigación clínica del laboratorio en el cual desempeñé mis labores.

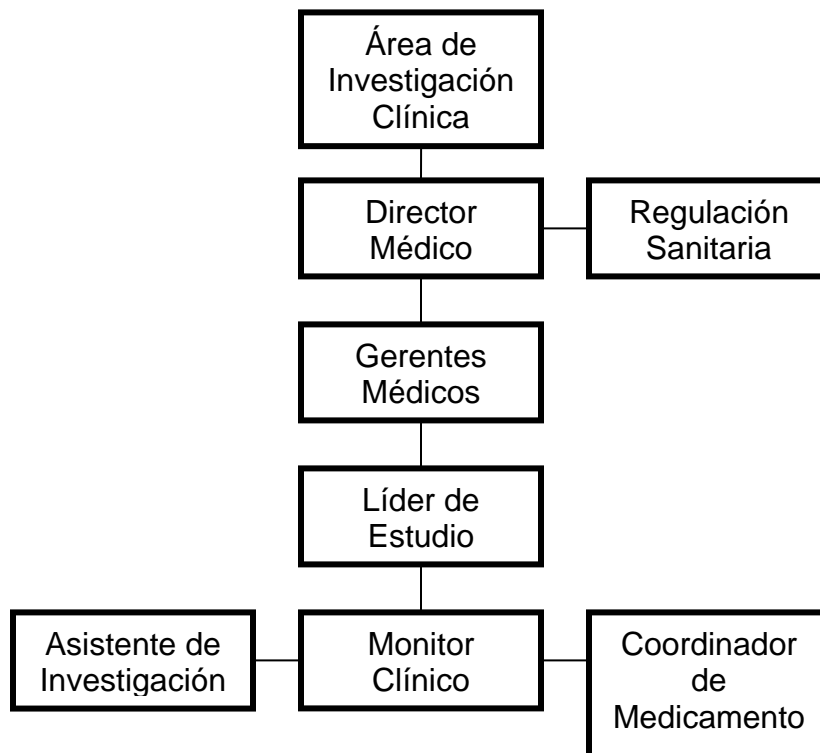


Figura 1. Estructura del área de investigación clínica.

## **1.2 Actividades como Monitor Clínico**

Las actividades que realiza un monitor clínico son las siguientes:

**3.2.1 Estudios de factibilidad.** Se realizan estudios de factibilidad en los cuales se hacen evaluaciones para determinar si el padecimiento para el cual es utilizado el nuevo medicamento o la nueva indicación tiene prevalencia e importancia en nuestro país. Se evalúa que porcentaje de la población padece la enfermedad y cuantos centros de investigación pueden tener el tipo de pacientes requeridos por el protocolo. Si se tiene el tipo de pacientes requeridos se acepta el protocolo y se da un número de pacientes como compromiso. El número de pacientes comprometidos es la meta que se tiene que alcanzar por lo que la selección de los centros es muy importante ya que si los investigadores no cumplen con el número de pacientes la meta no se logra y esto tiene repercusiones en el presupuesto y en el envío de protocolos a nuestro país. Durante los estudios de factibilidad se tiene contacto con médicos especialistas en el padecimiento y este es el contacto inicial que se tiene con los investigadores, durante esta etapa del proceso intervienen los Gerentes Médicos, Líderes de Estudio y Monitor. Una vez que el estudio es aceptado y se tiene el número de pacientes comprometidos se pasa a la fase de documentación.

**3.2.2 Documentación.** Los estudios clínicos que se llevan a cabo a nivel mundial tienen como idioma oficial el inglés, toda la documentación del estudio se genera en inglés y cada país tiene que hacer las traducciones correspondientes, la información de los estudios clínicos es confidencial y se debe manejar con mucho cuidado siguiendo los procedimientos establecidos. Se cuenta con traductores certificados a los cuales antes de enviarles la información para su traducción se les hace firmar un acuerdo de confidencialidad. Los documentos que tengan relación directa con los pacientes deben por norma estar traducidos al español, la documentación necesaria para llevar a cabo un protocolo de investigación y sus definiciones son:

<b>Documento</b>	<b>Descripción</b>	<b>Traducción</b>
Protocolo de Estudio Clínico	Documento que describe el o los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio.	Obligatoria
Enmiendas al Protocolo de Estudio Clínico	Descripción por escrito de cambios en un protocolo o aclaraciones formales de un protocolo	Obligatoria
Consentimiento de Informado	Proceso mediante el cual el sujeto en investigación voluntariamente confirma su participación en un estudio, después de haber sido informado de todos los aspectos del estudio que son relevantes para la decisión del sujeto a participar. Debe ser firmado y fechado por el sujeto.	Obligatoria
Forma de Reporte de Caso	Documento impreso u electrónico diseñado para registrar toda la información requerida para el protocolo que deba ser reportada al patrocinador en cada estudio.	No necesaria
Folleto del Investigador	Compilación de los datos clínicos y no-clínicos de los productos en investigación que sea relevante para el estudio del producto en investigación en humanos	No necesaria
Diario del paciente	Documento para el paciente para el llenado de datos específicos del estudio	Obligatoria
Cuestionarios del paciente	Documento para el paciente para el llenado de datos específicos del estudio	Obligatoria

Una vez que la documentación mencionada llega a nuestro país y es traducida se realiza un proceso de validación de la información en el cual se revisa la traducción, terminología y errores que puedan existir en el formato o en la traducción de los documentos como tal, éste proceso se lleva a cabo entre los Gerentes Médicos, Líder de Estudios y Monitor responsable. En la mayoría de los casos los protocolos deben ser traducidos sin hacerles modificaciones ya que se deben llevar a cabo de la misma manera en todos los países participantes y están por lo tanto estandarizados. El consentimiento informado

puede tener modificaciones dependiendo de la regulación local de cada país, en el caso de México, La Ley General de Salud establece que debe tener un apartado en donde se mencione las acciones que aplican en caso de que el sujeto de estudio sea dañado como resultado de la investigación, datos del comité de ética para que el paciente se pueda comunicar en caso de que así lo desee, dos testigos imparciales que firmen y fechen el consentimiento, también es importante que el Consentimiento Informado sea traducido y modificado a un lenguaje coloquial para que el sujeto en investigación sea capaz de entenderlo y su participación en caso de que así lo quiera sea voluntaria.

Mientras la documentación necesaria para la realización del estudio esta siendo traducida y validada se hace el contacto inicial con los Investigadores participantes, equipo de trabajo y centros de Investigación.

**3.2.3 Selección de investigadores y centros de investigación.** El monitor participa en la selección de los investigadores y los centros de investigación de los protocolos en los que esta involucrado, se llena un reporte de la visita al investigador y su centro para corroborar que cumpla con el número de pacientes establecidos tomando en cuenta que un centro con pocos pacientes genera el mismo trabajo que un centro con un número de pacientes más elevado, se les pide a los investigadores que su hospital o institución de salud cuente con la infraestructura necesaria para la realización del protocolo y se revisan físicamente las áreas de trabajo para los pacientes así como para el monitor, el área en donde se almacenará el medicamento de estudio y la documentación del estudio, se les pide a los investigadores que presenten a su equipo de trabajo, si es que lo tienen, para poder evaluar la cantidad de personas involucradas y las responsabilidades que tendrá cada uno en el protocolo. Se revisa junto con el investigador la estructura del Comité de Ética de su institución para no tener problemas con las aprobaciones del mismo. Se le comparte al investigador la información necesaria del protocolo y el patrocinador y el investigador firman un acuerdo de confidencialidad. Una vez seleccionados los centros y terminado el proceso de traducción de documentos se entrega la

documentación correspondiente a los investigadores participantes y se les pide que sometan a sus Comités de Ética.

**3.2.4 Reuniones de investigadores.** El monitor prepara el material para reuniones de entrenamiento en las cuales se informa a los investigadores y su equipo de trabajo sobre el protocolo y los criterios de inclusión y exclusión de pacientes, reporte de eventos adversos, llenado de expedientes de los pacientes, muestras de laboratorio, administración de medicamento de estudio y el diseño general del estudio relacionado con las visitas de los pacientes a los centros y las evaluaciones que deben realizarles en cada visita. Un punto muy importante de estas reuniones es la capacitación de los investigadores en *Las Buenas Prácticas Clínicas* que son los estándares que se deben de seguir para realizar investigación en humanos.

**3.2.5 Sometimiento a Comités de Ética.** El monitor arma los paquetes con la documentación que se entrega a los investigadores y a sus Comités de Ética para obtener las aprobaciones, la documentación necesaria es la mencionada en el punto 3.2.2.

**3.2.6 Sometimiento a la Secretaría de Salud (COFEPRIS).** Se preparan los paquetes para someter el protocolo, los investigadores y centros de investigación a la COFEPRIS para obtener las aprobaciones de los mismos y poder iniciar el reclutamiento de pacientes.

### **3.3 Monitoreo**

**3.3.1 Visitas de inicio.** Una vez terminado el proceso de documentación para obtener las aprobaciones se abren los centros de investigación y se hacen las visitas de inicio para que los investigadores empiecen a reclutar pacientes, durante las visitas de inicio se verifica que los investigadores y su equipo de trabajo entiendan el protocolo y el tipo de pacientes que se requieren para el mismo, los procedimientos para el llenado del consentimiento de informado de los pacientes, la vía y régimen de dosificación del medicamento de estudio así como los requisitos para su almacenamiento como son la humedad, temperatura y resguardo, se verifica que entiendan las visitas correspondientes de los pacientes y las actividades que deben de realizar en cada una de ellas así como

la toma de muestras y de requerimientos especiales de cada protocolo, el sistema establecido para la aleatorización de los pacientes y para romper el código ciego en caso de emergencia médica, el reporte de eventos adversos no serios y serios y tiempos estimados, reportes de embarazo y de sobredosis en caso de que llegaran a presentarse, los contactos del estudio siendo el monitor el contacto inicial para preguntas o para solicitudes de material, medicamento, etc.

Una vez verificado todo lo anterior se documenta que los investigadores y su equipo de trabajo están listos para empezar el reclutamiento. Durante esta etapa se mantiene contacto muy estrecho con los investigadores ya que es cuando más frecuentemente se cometen errores y en los primeros pacientes reclutados se pueden observar claramente las fallas y corregirlas a tiempo.

**3.3.2 Visitas de monitoreo.** Durante las visitas de monitoreo se verifica que los investigadores se apeguen al protocolo y los procedimientos establecidos.

Durante esta etapa se revisan los documentos fuente que son los documentos originales generados en el estudio y se empatan con los documentos específicos del protocolo, toda la información debe coincidir y se deben reportar las desviaciones al protocolo que en la práctica diaria son muy frecuentes.

**3.3.3 Consentimientos de informado.** En primer lugar se revisan los consentimientos de informado para verificar que hayan sido llenados adecuadamente y verificar que el paciente este enterado de los procedimientos que se le van a realizar durante el protocolo, se llena una bitácora para documentar los errores encontrados, de esta manera se comprueba que fueron revisados. La revisión de los consentimientos de informado consiste en verificar que el paciente haya escrito su nombre, firma y fecha de puño y letra así como los mismos datos de 2 testigos y los datos del investigador incluyendo también la fecha y firma del mismo. Se revisa que las fechas coincidan y en general se comparan las letras para verificar que tanto el paciente como los testigos son personas diferentes, al paciente se le entrega una copia de su consentimiento firmado y el investigador principal conserva el original, al paciente se le debe explicar verbalmente el consentimiento y el investigador debe corroborar que el

paciente entienda la información dada. Durante las auditorias lo primero que los auditores revisan es el consentimiento de informado de todos los pacientes, es decir hacen 100% de revisión en el rubro de los consentimientos y es en este rubro en el cual se reportan la mayor cantidad de hallazgos los cuales pueden ser significativos y tener mucho peso en las inspecciones por lo que es necesario entrenar bien a los investigadores para evitar errores.

**3.3.4 Revisión de documentos fuente con documentos del estudio.** El documento fuente principal y muy importante es el expediente médico del paciente, en este documento se encuentra toda la historia clínica, padecimientos, cirugías, medicamentos concomitantes, exámenes de laboratorio, etc., de los pacientes. En la primera visita del estudio es importante revisar minuciosamente el expediente para verificar que el paciente cumpla con los criterios de inclusión para el protocolo, se empata la información del expediente con la información del estudio, normalmente los investigadores tienen que pasar la información del expediente a la Forma de Reporte de Caso (FRC) del protocolo la cual puede ser en papel o en electrónico, actualmente se utilizan cada vez con más frecuencia las FRC's electrónicas, se verifica que la información sea adecuada y sobretodo que no falte información, en ocasiones cuando las visitas abarcan muchos datos o procedimientos se diseñan diagramas de flujo, tablas y checklists con la información requerida para que los investigadores no olviden realizar los procedimientos y tomar los datos necesarios. Lo primero que se revisa al empezar a empatar la información entre documentos son los eventos adversos y eventos adversos serios ya que estos deben ser reportados en tiempo, se busca que la información coincida en cuanto a las fechas y sintomatología, en este rubro también se encuentran errores frecuentes debido a que en ocasiones no se reportan los eventos adversos, algunas sintomatologías de los pacientes son esperadas ya que se encuentran reportadas en el folleto del investigador, tomando en cuenta que los protocolos de investigación en su mayoría son largos se espera que se encuentren eventos adversos comunes como gripas, tos, resfriados, dolor de cabeza, nauseas y en ocasiones mareos, se debe ser muy estricto en este sentido para evitar que los

investigadores omitan información importante, se revisan los eventos adversos serios que por definición son: cualquier ocurrencia médica desafortunada que a cualquier dosificación tenga como resultado; la muerte, amenaza a la vida, hospitalización o prolongación de la misma, anomalía congénita o defecto de nacimiento, invalidez o discapacidad persistente o significativa, evento médico importante. (9) Si los eventos adversos serios no han sido reportados se le pide al investigador que lo haga, los formatos para reportar eventos adversos en general son sencillos pero es conveniente permanecer en contacto con el investigador para evitar aclaraciones posteriores. Cuando se presentan eventos adversos no serios y serios es común que los pacientes hayan asistido a consulta con su médico general y este los haya recetado por lo que siempre es importante buscar en el expediente los medicamentos concomitantes y verificar que hayan sido registrados, también es importante preguntar directamente a los pacientes los medicamento que están tomando, en la información de los medicamentos concomitantes se revisan los nombres de los medicamentos, las fechas de inicio y término del tratamiento y el padecimiento para el cual se tomaron los medicamentos.

**3.3.5 Revisión de diarios y/o cuestionarios de los pacientes.** En algunos protocolos se revisan diarios y/o cuestionarios llenados por los pacientes, en estos documentos no se puede modificar la información debido a que no fue capturada por el investigador sino por los pacientes por lo que lo único que se verifica es que estén llenados correctamente y que no les falte información, en general se revisa que los datos del paciente estén completos para poder identificarlos entre sí y que los pacientes no tengan registros sin llenar, en caso de errores se le pide al investigador que explique de nuevo a los pacientes las instrucciones de llenado.

**3.3.6 Medicamento de estudio y apego al tratamiento.** Se verifica que los pacientes tomen adecuadamente el medicamento de estudio y que tengan apego al mismo, es decir que tengan mínimo el 80% de la toma del medicamento entre sus visitas, se verifica que los pacientes tomen el medicamento que les fue asignado en el caso de protocolos ciegos ya que se les



asigna un número de aleatorización el cual puede ser diferente en cada visita o el mismo para todo el protocolo, en caso de error se debe reportar inmediatamente al Equipo Central para que decidan si el paciente puede continuar en el estudio o es necesario discontinuarlo, se hace el conteo de medicamento de manera manual (por ejemplo: tableta por tableta) y se verifica que la información sea la misma que en el expediente y en la FRC, en caso de discrepancias se habla con el investigador para que verifique lo que sucedió, se revisan los registros de las condiciones de temperatura y humedad en las que se ha mantenido el medicamento de investigación, los investigadores llevan unas hojas de control de temperatura que deben llenar diariamente, cada producto en investigación tiene sus especificaciones en cuanto al almacenamiento, basándose en esa información se revisan los registros y si el medicamento ha estado fuera de especificaciones se hace un reporte con una desviación a los encargados de investigación del medicamento, si se autoriza la desviación el medicamento se puede seguir utilizando de no ser así se cambia el medicamento y se toman precauciones para evitar que el medicamento se salga de las especificaciones, también se revisa que el medicamento de estudio esté bajo llave en un lugar aislado y seguro. En cada visita de monitoreo se realiza el conteo de medicamento, el medicamento se debe contar en el centro de investigación por procedimiento y se llena un formato con el número de paciente y de tabletas o cápsulas tomadas por cada paciente.

**3.3.7 Toma de laboratorio y resultados de laboratorio.** Las fechas de las tomas de muestra deben coincidir con las fechas de las visitas y en caso de que no sea así se pide al investigador que lo reporte en el expediente y en la FRC, se revisan las requisiciones de laboratorios en las cuales se puede verificar que las muestras de laboratorio se enviaron y se empata la información con los resultados de laboratorio los cuales deben de estar firmados y fechados por el investigador, los resultados deben estar completos y registrados tanto en el expediente como en la FRC.

**3.3.8 Revisión del material del estudio.** En cada visita de monitoreo se revisa el material que tienen en los centros de investigación así como el material

faltante, se revisa que el material esté guardado en un lugar seguro y bajo llave, se verifica que no se pueda traspapelar con documentos de otros estudios, el material faltante se solicita al almacén para que el investigador y su equipo de trabajo puedan seguir reclutando pacientes.

**3.3.9 Revisión de la carpeta del estudio.** En cada visita de monitoreo se revisan las carpetas de los estudios, se tiene una lista de los documentos que deben estar archivados tanto en el centros de investigación como en la oficina central por lo que se va actualizando esta documentación en cada visita de monitoreo y a su vez se van anotando los pendientes, la carpeta del investigador es muy importante debido a que en esta se encuentra toda la documentación relacionada con las aprobaciones del protocolo tanto a nivel hospital como a nivel COFEPRIS, los estudios son auditables en cualquier momento y en ocasiones no se requiere de aviso previo, lo primero que se revisa en una auditoria antes que la información de los pacientes es la documentación regulatoria del protocolo por lo que la carpeta del investigador debe estar guardada bajo llave y en un lugar seguro.

**3.3.10 Retroalimentación de la visita de monitoreo.** Al final de la visita de monitoreo se retroalimenta a los investigadores, se les explican las fallas y las correcciones que tienen que hacer, en ocasiones se da re-entrenamientos cuando hay cambio de personal en los centros o cuando no se entendieron bien las instrucciones, también después de cada visita de seguimiento se mandan cartas de seguimiento para que queden registrados los hallazgos de la visita y para que los investigadores puedan recordar los errores y tengan en cuenta las correcciones que tienen que hacer para la próxima visita de monitoreo.

**3.3.11 Reportes de monitoreo.** Se utilizan sistemas electrónicos especializados para la realización de los reportes de monitoreo en los cuales se especifica toda la información de los pacientes en cuanto a las visitas revisadas y todo lo mencionado con anterioridad, en estos reportes se incluyen las desviaciones al protocolo encontradas, las soluciones a las mismas y en general el status actual del centro de investigación y de los pacientes.

**3.3.12 Limpieza de datos.** Durante el periodo de limpieza de datos se hacen preguntas acerca de la información que no esta clara relacionada con los datos de los pacientes, esto se hace en cada visita de monitoreo durante el estudio, pero cuando los pacientes acaban el estudio se hace una limpieza de datos general en la cual se revisan al azar cierto número de pacientes para verificar su información, esta etapa es muy importante ya que esta directamente relacionada con los resultados del estudio, los tiempos son cortos para la resolución de las discrepancias por lo que se tiene contacto frecuente con los investigadores para poder verificar la respuesta de las discrepancias o ayudarlos en la resolución de las mismas.

**3.3.13 Reconciliación y destrucción de medicamento.** El medicamento de estudio se va contando en cada visita de monitoreo y se registra la devolución del mismo por parte de los pacientes y a su vez por parte del investigador al patrocinador. El medicamento puede ser destruido cuando se hace la última visita del último paciente incluido, el procedimiento se resume a conciliar la cantidad de medicamento enviado a los centros con la cantidad de medicamento devuelto del centro de investigación al patrocinador, una vez hecho lo anterior el medicamento se manda a destruir.

**3.3.14 Cierre de los centros de investigación.** Una vez que la información de los pacientes fue limpiada y no hay más discrepancias se hace el cierre de los centros, se verifica que la documentación de la carpeta del investigador este completa, se verifica que la documentación de los pacientes sea archivada en un lugar adecuado en el cual pueda permanecer de 5 a 15 años, se notifica al investigador del cierre y a su comité de ética.

**3.3.15 Resultados del estudio.** Una vez que se hace el análisis estadístico de los datos obtenidos en el estudio se publican los resultados del mismo. Puede ser que se invite a los investigadores a una reunión ya sea local o internacional en donde se les dan a conocer los resultados del estudio o por medio de una teleconferencia o un CD con la información. El reporte final con los resultados se manda a traducir, se entrega a los investigadores para que conserven una copia en la carpeta del investigador y otra copia la proporcionen a su comité de ética y

con las cartas de recibido de los comités se somete el reporte final a la COFEPRIS para notificar el cierre del estudio.

En la figura 2 se presenta el diagrama de flujo del proceso de monitoreo.

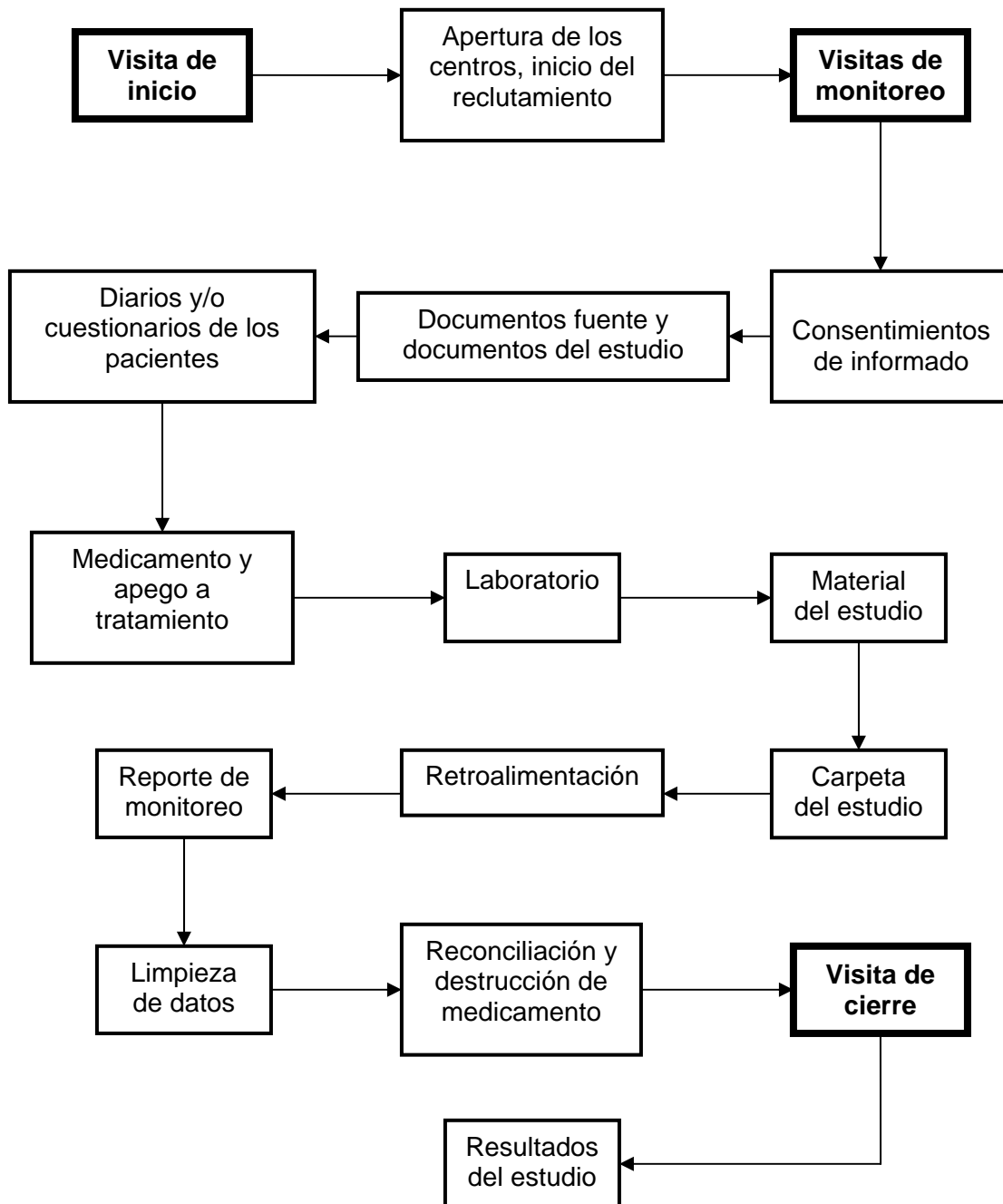


Figura 2. Diagrama de flujo de un proceso de monitoreo clínico.

### **3.4 Estudios Monitoreados**

#### **Material**

El Monitoreo Clínico tiene como objetivo que los proyectos de investigación cumplan con las *Buenas Prácticas Clínicas*, de esta manera se garantiza la seguridad de los pacientes que participan.

En los estudios de investigación clínica de nuevas moléculas se lleva a cabo la revisión de la siguiente información: La carta de consentimiento de informado, los eventos adversos no serios y serios que se presentan, expedientes de los pacientes en los cuales al inicio del estudio se revisan sus antecedentes familiares, enfermedades pasadas y actuales, si han tenido alguna cirugía, los medicamentos que han tomado y los que toman actualmente, en el caso de las mujeres método anticonceptivo, signos vitales, los antecedentes de la enfermedad a estudiar, los criterios de inclusión para verificar que el paciente cumpla con los requisitos para ser ingresado al protocolo y que la nota médica contenga la leyenda de que el paciente esta participando en un protocolo de investigación, el padecimiento por el cual esta participando y el tipo de medicamento que se utilizará en el protocolo, en las visitas subsecuentes se revisan los datos requeridos por el protocolo, la Forma de Reporte de Caso, el medicamento de estudio y los diarios o información proporcionada directamente por el paciente. El procedimiento es el mismo para todos los protocolos pero dependiendo del diseño del mismo, la manera de hacer las revisiones varía. Cada protocolo tiene un manual en donde se especifica el porcentaje de revisión que se debe hacer de cada paciente y los datos más relevantes a revisar, ello depende de la complejidad e importancia del estudio así como del número de pacientes incluidos en el protocolo.

A continuación se presentan las actividades de monitoreo realizadas y los resultados obtenidos.

### **3.4.1 ESTUDIO I**

#### **Estudio Fase III Medicamento Estudiado: Antitrombótico**

Área terapéutica: Cardiovascular

Inclusión: Pacientes candidatos a una operación de rodilla

Este protocolo de investigación requería de una intervención quirúrgica y el monitoreo fue muy frecuente ya que el medicamento de estudio se administra durante el periodo de hospitalización de los pacientes por lo que toda la información establecida en el protocolo debía recabarse durante este periodo. El entrenamiento a los investigadores debía ser concreto y muy claro en especial con lo relacionado con los tiempos de toma de muestras de laboratorio y de medicamento de estudio. En este tipo de protocolos se hizo hincapié en el apego al protocolo particularmente en los procedimientos que no se hacen de rutina en el hospital como la toma de tiempos de protombina, venografía y volumen de sangrado para que los investigadores los incluyeran en sus actividades al incluir a un paciente en el protocolo. Los pacientes operados de rodilla que toman antitrombóticos tienen riesgo de presentar sangrados severos. En este estudio se evaluó la cantidad de sangrado en los pacientes después de la cirugía. En los centros que estuvieron a mi cargo no se presentó ningún evento de sangrado severo. En este protocolo se incluyeron 180 pacientes.

Centro 1: Centro Médico Nacional de Occidente IMSS

Ubicación: Guadalajara, Jalisco

No. Pacientes: 30

Actividades Realizadas:

Los centros que pertenecen al Instituto Mexicano de Seguro Social en general tienen un alto nivel de reclutamiento debido a la cantidad de pacientes que tienen esta prestación por parte del gobierno, pero también son centros que tienen muchas deficiencias en cuanto a recursos por lo que como patrocinadores se les proporcionó el material que les hacía falta para poder llevar a cabo la investigación, como por ejemplo: fax, línea telefónica, toner para fax, hojas blancas, etc.

Anteriormente este centro ya había participado en 2 protocolos muy similares con el mismo medicamento de estudio por lo que ya contaban con experiencia en éste tipo de estudios. Dado el alto reclutamiento de pacientes la carga de trabajo fue grande y se presentaron problemas logísticos ya que los investigadores no podían dejar sus consultas normales para hacer el protocolo por ello el flujo de información no fue tan rápido como se esperaba. Para solucionar este problema el monitoreo se hacía en presencia de los investigadores para que en el momento, se llenaran los datos faltantes y se hicieran las correcciones en la Forma de Reporte de Caso y así no dejar los pendientes hasta la siguiente visita de monitoreo. En éste protocolo se solicitaban muchos datos por lo que se le dio al investigador un manual con los procedimientos específicos del estudio y se hicieron cuadros sinópticos de los procedimientos por visita.

Centro 2: Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”

Ubicación: Guadalajara, Jalisco

No. Pacientes: 10

Actividades Realizadas:

Este centro no tenía experiencia alguna en investigación por lo que fue necesario llevar a cabo el entrenamiento del personal iniciando desde las Buenas Prácticas Clínicas hasta los procedimientos específicos del estudio.

Este centro dio muy buenos resultados ya que el reclutamiento fue bueno y no se tuvieron problemas en la logística del estudio. Se mantuvo una comunicación muy estrecha con el centro ya que al inicio los investigadores tenían muchas dudas sobre los procedimientos por lo que los monitoreos fueron más frecuentes que en otros centros con experiencia previa, después del primer paciente incluido se hizo una visita de monitoreo para revisar la información generada y al mismo tiempo se aclararon más de cerca sus dudas, no hubieron desviaciones al protocolo.

### Centro 3: Centro Médico “Adolfo Ruiz Cortinez”

Ubicación: Veracruz, Veracruz

No. Pacientes: 4

Actividades Realizadas:

Trabajar en este centro fue muy difícil debido a que los investigadores no se apegaban al protocolo y por lo tanto se reportaron muchas desviaciones a los procedimientos, los pacientes nunca estuvieron en peligro pero al no seguir los procedimientos del estudio los pacientes no eran evaluables.

Los médicos no querían alejarse de su práctica local para incluir los procedimientos del estudio, el flujo de información era lento, la comunicación no fue buena por lo que el patrocinador decidió que no incluyeran más pacientes y que no fueran evaluables. Este centro también fue monitoreado muy de cerca con la desventaja de que al tener pocos pacientes generaba la misma carga de trabajo que los otros debido a que se deben de seguir los mismos procedimientos.

Una mala selección de un centro conlleva a un gasto económico fuerte que no se ve reflejado en la investigación. El monitor clínico es el contacto principal con los investigadores pero en este caso fue necesario el apoyo del gerente médico del estudio para explicar a los investigadores la situación.

Al finalizar el estudio 2 de los 4 pacientes fueron evaluables.

### Centro 4: Hospital Médica Sur

Ubicación: México, D. F.

No. Pacientes: 4

Actividades Realizadas:

Aún cuando el investigador principal contaba con experiencia en investigación el centro de investigación no fue adecuado lo cual se debió a que la población en hospitales privados no se presta para realizar estudios de investigación. Los pacientes que requerían de una operación de rodilla y que asistían a este hospital no querían participar en la investigación debido a que tenían los recursos necesarios para cubrir sus gastos y no querían ser sometidos a un experimento, por ello el reclutamiento fue muy bajo. Para aumentar el



reclutamiento se publicaron anuncios en el periódico pero aún así los pacientes no asistían debido a que pensaban que se les iba a cobrar por el procedimiento. Con este estudio se puede observar que la selección de la institución también es importante para lograr la meta de pacientes establecida.

### **3.4.2 ESTUDIO II**

#### **Estudio Fase III Medicamento Estudiado: Inhibidor de bomba de protones**

Área Terapéutica: Gastroenterología

Inclusión: Pacientes con uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los protocolos de investigación que están relacionados con inhibidores de bomba de protones son protocolos muy sencillos debido a que los pacientes en general no presentan eventos adversos serios ni están en peligro.

La información requerida para el estudio incluye los síntomas de los pacientes los cuales se reflejaban en un cuestionario de calidad de vida que tenía que ser llenado por los mismos durante el tiempo que tomaban el medicamento de estudio. Los pacientes que toman AINES de manera crónica normalmente presentan daño en la mucosa del estómago por lo que el objetivo del estudio era evaluar la eficacia del inhibidor en este tipo de pacientes.

Este protocolo fue auditado internamente y durante la auditoria se garantizó la veracidad de la información obtenida durante el estudio. En este estudio se corrió un piloto de llenado de datos en una Forma de Reporte de Caso electrónica. Después de haber probado el sistema se implementó en la mayoría de los estudios subsecuentes. La FRC electrónica facilitó el trabajo debido a que la comunicación y el flujo de información son más rápidos y las discrepancias pueden ser contestadas en línea. A todos los centros se les proporcionó una conexión a Internet y una computadora. En este protocolo se incluyeron 28 pacientes. El estudio estaba en etapa de cierre por lo que se hizo la limpieza de datos de los pacientes, en esta etapa se generan las discrepancias que durante el proceso de monitoreo no fueron detectadas. Durante este proceso las discrepancias deben ser resueltas lo antes posible en orden de empezar a tener los resultados estadísticos del estudio y obtener los resultados finales.

Centro 1: Hospital General de México

Ubicación: México, D. F.

No. Pacientes: 17

Actividades Realizadas:

Dado que en este centro, el monitoreo no estaba al día, se realizó la revisión de la Forma de Reporte de Caso, expedientes, medicamento, eventos adversos serios y no serios de todos los pacientes incluidos y carpeta del investigador. La revisión formó parte de la preparación para la auditoria. La comunicación con el centro fue muy buena.

La limpieza de datos de los pacientes se hizo a tiempo, pero en el proceso de auditoria se encontraron hallazgos significativos, entre ellos destacaban dos pacientes que no firmaron adecuadamente el consentimiento de informado por lo que su participación estaba en duda, pidieron hacer acciones correctivas para este caso en las cuales se tenía que conseguir cartas de los pacientes en las cuales se estableciera que su participación en el estudio fuera voluntaria.

Se hicieron las acciones correctivas y un año después se programó una auditoria para otros estudios. El auditor pidió las acciones correctivas de este estudio el cual se había enviado al archivo muerto, las acciones correctivas estaban documentadas de acuerdo a lo solicitado en el reporte de auditoria, de esta manera se cerró el proceso de auditoria en el centro.

La auditoria de este estudio me dio la oportunidad de visualizar las actividades de un auditor. Dado que esta fue la primera auditoria que se realizó en la compañía en la que trabajo me permitió descubrir las áreas de oportunidad para mejorar nuestro trabajo y las recomendaciones son: El monitoreo frecuente de los centros, documentar todos los hallazgos de manera cronológica y archivar la documentación relacionada con el estudio de manera adecuada y a tiempo.

Centro 2: Hospital López Mateos

Ubicación: México, D. F.

No. Pacientes: 5

Actividades Realizadas:

Participé en las actividades relacionadas con la auditoría (acciones correctivas). La comunicación con el centro fue muy buena, el cierre de los pacientes y limpieza de datos se hizo en el tiempo programado.

Centro 3: Centro Médico Nacional “La Raza”

Ubicación: México, D. F.

No. Pacientes: 10

Actividades Realizadas:

Se llevaron a cabo las actividades relacionadas con la auditoría (acciones correctivas). Este centro ya tenía experiencia previa en investigación por lo que el trabajo que realizaron fue muy bueno. Los datos de los pacientes estaban completos y casi no había discrepancias, la comunicación fue muy buena. El cierre de los pacientes y limpieza de datos se realizó a tiempo.

Centro 4: CIF-BIOTEC

Ubicación: Hospital Médica Sur. México, D. F.

No. Pacientes: 6

Actividades Realizadas:

El CIF-BIOTEC es un centro de investigación en donde trabajan con protocolos de investigación de muchos laboratorios farmacéuticos, cuentan con instalaciones completas y las responsabilidades de las personas que están a cargo del protocolo están claramente definidas. Cuenta con un departamento especial dedicado al reclutamiento de los pacientes dependiendo de las características de los estudios, una farmacia de investigación clínica en la que se almacenan y controlan todos los medicamentos de los estudios, un área de consultorios y toma de muestras y un coordinador de estudio para cada protocolo. Es uno de los centros de investigación mejor conformados. En este centro, la comunicación fue muy buena y el trabajo se llevó a cabo en los tiempos establecidos.

### **3.4.3 ESTUDIO III**

#### **Estudio Fase IV Medicamento Estudiado: Inhibidor de bomba de protones**

Área Terapéutica: Gastroenterología

Inclusión: Pacientes con dolor y/o ardor en la boca del estómago con prueba de H. Pylori(-)

Este protocolo fue muy sencillo en cuanto a la sintomatología de los pacientes pero el criterio de inclusión más importante del protocolo representó un problema para incluir a los pacientes, la bacteria del H. Pylori esta relacionada con los síntomas gastrointestinales de úlcera péptica, gastritis, dispepsia, etc. En este protocolo se buscaba que los síntomas no estuvieran relacionados con la bacteria por lo que los pacientes tenían que ser negativos a la prueba de H. Pylori. En nuestro país se estima que el 80% de la población es positiva a la bacteria por lo que se tuvo un porcentaje alto de fallas al escrutinio durante el reclutamiento de los pacientes. Las fallas al escrutinio representan carga de trabajo considerable ya que la información recabada de los pacientes debe ser monitoreada y enviada para la limpieza de datos. Otro criterio de inclusión era que los pacientes tenían que ser vírgenes a tratamiento y sin estudiar, es decir sin endoscopías previas, lo cual también complicó la selección de los pacientes debido a que muchos de ellos llegaban con tratamiento previo y estudiados. Una vez que los pacientes eran incluidos el protocolo era muy sencillo y se basaba en cuestionarios de calidad de vida relacionados con los síntomas.

La Forma de Reporte de Caso fue en papel por lo que las visitas de monitoreo eran más largas y el flujo de la información lento en comparación con los estudios que manejan sistemas electrónicos.

En este estudio se reclutaron pacientes en 9 centros, 5 de los cuales estaban fuera del DF. En este estudio se reclutaron 270 pacientes de los cuales 116 fueron fallas al escrutinio, 154 fueron aleatorizados y 134 terminaron el estudio. Los 20 pacientes restantes fueron perdidos en el seguimiento.

### Centro 1: Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”

Ubicación: Guadalajara, Jalisco

No. Pacientes: 14

#### Actividades Realizadas:

Este centro no tenía experiencia en investigación y el entrenamiento no fue suficiente ya que los procedimientos del protocolo no quedaron claros, la limpieza de datos fue muy lenta y se encontraron un gran número de discrepancias por lo que se decidió volver a entrenar al personal del centro y de esta manera disminuir las discrepancias y los errores en el llenado de la Forma de Reporte de Caso. Los expedientes no contenían la información solicitada por el protocolo por lo que se hizo un formato con la información requerida para que lo llenaran durante la visita del paciente y después lo vaciaran al expediente y a la FRC. Después del re-entrenamiento, el llenado de los datos en la FRC así como las notas médicas mejoraron mucho y las discrepancias disminuyeron aunque fue un centro que tuvo que ser monitoreado muy de cerca. Los monitoreos se realizaban en presencia del Investigador Principal y Co-Investigador y las correcciones se hacían en el momento para evitar que el flujo de la información fuera lento ya que la capacidad de respuesta del centro no era buena, estas medidas sirvieron mucho para mejorar la calidad de los datos.

### Centro 2: Hospital General de Zona No. 1 IMSS

Ubicación: Pachuca, Hidalgo

No. Pacientes: 18

#### Actividades Realizadas:

Este centro tenía poca experiencia en investigación, sin embargo dio muy buenos resultados. En las visitas de monitoreo la información requerida por el protocolo estaba completa por lo que la revisión de los datos era muy rápida. La metodología que se siguió en este centro fue la de revisar la información y anotar las discrepancias mientras el Investigador Principal daba su consulta, al terminar se revisaban las discrepancias y se hacían las correcciones junto con el investigador por lo que no quedaban pendientes en el centro para la siguiente visita de monitoreo.

Centro 3: Hospital General de Culiacán

Ubicación: Culiacán, Sinaloa

No. Pacientes: 18

Actividades Realizadas:

Este centro no tenía experiencia en investigación pero el entrenamiento inicial fue suficiente para la realización adecuada del protocolo, los investigadores tenían mucha carga de trabajo por lo que era necesario hacer los monitoreos y dejar las anotaciones de las correcciones para revisarlas en la siguiente visita: A pesar de que la metodología no aseguraba que los investigadores hicieran las correcciones, este fue un equipo de trabajo comprometido. Las correcciones siempre estaban hechas para la siguiente visita de monitoreo y la comunicación fue muy buena ya que cuando tenían dudas en relación a las observaciones llamaban para verificar si estaban entendiendo lo que se les pedía. La limpieza de datos fue muy rápida debido a la cooperación del centro.

Centro 4: Hospital General de Zona No. 71 IMSS

Ubicación: Torreón, Coahuila

No. Pacientes: 0

Actividades Realizadas:

Este centro fue mal seleccionado, no hubo reclutamiento de pacientes, el Investigador Principal pertenece al área terapéutica que se requería pero el Hospital en el cual labora es un hospital de tercer nivel por lo que los pacientes llegan al hospital con tratamiento previo y no eran candidatos para entrar al protocolo. Los investigadores no pudieron contactar algún hospital de primer nivel de referencia para que les mandaran pacientes con las características que necesitaban. En este caso traté de ayudar al centro a reclutar pacientes mediante anuncios para que se colocaran en el hospital previa autorización del comité de ética, hice visitas periódicas al centro para impulsarlos en el reclutamiento pero después de 6 meses que no reclutaron un solo paciente, se decidió cerrar el centro, por lo que se le notificó al investigador y al comité de ética del hospital el cierre del proyecto donde se les involucraba como centro.

Centro 5: Hospital Ángeles

Ubicación: Torreón, Coahuila

No. Pacientes: 23

Actividades Realizadas:

Este centro tenía experiencia previa en investigación y fue uno de los centros con mejor reclutamiento y con muy buena calidad en los datos. El investigador principal siempre estaba presente en las visitas de monitoreo y las correcciones se realizaban en el momento por lo que no quedaban pendientes para la siguiente visita. El Investigador Principal fue el Coordinador Internacional del Estudio y su labor fue la de ayudar en la comunicación entre los investigadores en lo relacionado con los avances y reclutamiento de los pacientes, su ayuda fue indispensable para el seguimiento del protocolo. En general no se tuvieron problemas en el centro, la comunicación fue muy buena y su tiempo de respuesta a las solicitudes del protocolo siempre fue en tiempo.

Centro 6: Hospital Ángel Leañó

Ubicación: Guadalajara, Jalisco

No. Pacientes: 35

Actividades Realizadas:

Este centro fue el que reclutó el mayor número de pacientes y contaba con una coordinadora de estudios que dio muy buenos resultados. La organización del centro era excelente y los resultados en cuanto al reclutamiento y calidad de los datos eran un reflejo de su buena organización, la metodología fue la misma que en otros centros, se revisaba la información y los datos que podían ser revisados y corregidos por la coordinadora se modificaban en el momento y la coordinadora se encargaba de que los pendientes que le correspondían a los investigadores se resolvieran en tiempo, la comunicación fue muy buena y su tiempo de respuesta fue de los mejores en comparación con los otros centros participantes. La selección de los pacientes fue buena y no se encontraron violaciones significativas al protocolo.

Centro 7: Hospital Aranda de la Parra

Ubicación: León, Guanajuato

No. Pacientes: 4

Actividades realizadas:

Este centro tuvo muy poco reclutamiento debido a que el investigador principal no tenía un equipo de trabajo conformado, no tenía experiencia en investigación pero su trabajo fue muy bueno. En general los pacientes cumplían con los criterios de inclusión, el investigador fue muy minucioso en la selección de los pacientes y en los expedientes de los mismos, la limpieza de datos fue muy rápida y la comunicación fue muy buena. Se utilizaron técnicas para mejorar el reclutamiento como un anuncio en el periódico pero desafortunadamente no se obtuvo la respuesta esperada.

Centro 8: Instituto Nacional de Cancerología

Ubicación: México, D. F.

No. Pacientes: 21

Este centro tuvo un buen reclutamiento a pesar de que al principio se temía que seleccionaran pacientes con cáncer siendo esto un criterio de exclusión. En la evaluación previa que se hizo al centro se estableció que los pacientes no podían tener cáncer o haber tenido cáncer 5 años antes de entrar al protocolo por lo que fue necesario asegurarnos que no fueran incluidos. Cancerología es un hospital de referencia con mucha afluencia de pacientes y el departamento de Gastroenterología esta muy bien conformado ya que los pacientes que toman medicamentos agresivos o de forma crónica padecen muchas enfermedades gástricas por lo que la selección y número de pacientes fue buena, la comunicación con el centro fue adecuada y los tiempos se cumplieron sin ningún problema. En este centro muchos de los pacientes participantes formaban parte del personal de hospital el cual no estaba involucrado directamente con el estudio o pacientes referidos de familiares, etc. En este centro tenían demasiadas personas trabajando en el estudio y no tenían las responsabilidades bien definidas por lo que se hizo una junta para establecer las responsabilidades de cada persona del equipo de trabajo, al principio durante las visitas de



monitoreo se encontraron demasiadas discrepancias por lo que se les pidió a los involucrados en el llenado de la FRC y expedientes que estuvieran presentes durante las visitas para mostrarles las discrepancias más frecuentes y evitarlas.

Centro 9: Hospital María José

Ubicación: México, D. F.

No. pacientes: 17

Actividades Realizadas:

Dado que este es un centro de investigación en donde hacen protocolos para diferentes laboratorios, están muy bien organizados ya que tienen al personal dividido por protocolos por lo que la atención es personalizada. Tienen espacio suficiente para los monitores y pueden recibir más de un monitoreo a la vez. En este centro la técnica de reclutamiento fue muy buena ya que se pusieron anuncios en el periódico y la respuesta fue muy buena. El hospital está muy céntrico y era de fácil acceso para los pacientes, también evaluaban a los familiares de los participantes que tuvieran los mismos síntomas para ver si eran candidatos a ser incluidos. La comunicación fue muy buena y los tiempos de respuesta eran adecuados. Los pacientes fueron bien seleccionados para el estudio. En este centro se llevó a cabo una visita interna de control de calidad, en la cual se evaluó mi trabajo como monitor, Estas visitas son muy productivas ya que al final de la misma se hace un reporte escrito de los hallazgos para que se realicen las acciones correctivas de las fallas encontradas. Es una preparación para una auditoria y también es una manera de establecer si el monitor fue entrenado adecuadamente o si requiere ser entrenado de nuevo en los aspectos en los que su trabajo no es efectivo, el centro de investigación cooperó mucho para esta visita y ayudaron mucho en la resolución de las acciones correctivas. Se encontró que no se reportaban todos los eventos adversos no serios de los pacientes ya que los investigadores en el caso de algunos síntomas los relacionaban con el padecimiento, sin embargo la causa de los síntomas no siempre era el padecimiento como tal por lo que debían ser reportados, los expedientes de los pacientes estaban incompletos ya que no contenían los criterios de inclusión. Después de la visita de control de calidad el

centro mejoró mucho en cuanto a disminución de discrepancias y a registro de toda la información requerida por el estudio.

#### **3.4.4 ESTUDIO IV**

##### **Estudio Fase III Medicamento Estudiado: Hipoglucemiante**

Área Terapéutica: Cardiovascular

Muestra Estudiada: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II

Generalidades: Los pacientes diabéticos en nuestro país son muy fáciles de encontrar por lo que el reclutamiento en este estudio fue muy rápido y sin mayores complicaciones. Este tipo de estudios son sencillos y en general la información que hay que recabar se acerca mucho a la práctica diaria de un diabético por lo que los investigadores no modificaron la consulta para este tipo de pacientes, en este estudio se volvió a utilizar una FRC electrónica por lo que el flujo de información fue más rápido, se entrenó a los investigadores y a su equipo de trabajo en el sistema de aleatorización para los pacientes y en la FRC electrónica, estos dos sistemas permitieron que el estudio fuera más sencillo en cuanto a los procedimientos y los investigadores estaban en general muy adecuados a los sistemas y les parecían amigables y fáciles de usar. En este protocolo se reclutaron 225 pacientes de los cuales 136 fueron aleatorizados.

Centro 1: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Subiran”

Ubicación: México, D. F.

No. pacientes: 12

Actividades Realizadas:

Este centro tiene experiencia en protocolos de investigación por lo que el trabajo de monitoreo fue muy sencillo. El centro contaba con un equipo de trabajo bien conformado y la comunicación con el centro fue buena. El reclutamiento de pacientes no fue elevado en comparación con otros centros sin embargo los datos que obtuvieron fueron de calidad. Tenían experiencia previa con la FRC electrónica y con el sistema de aleatorización por lo que el entrenamiento inicial fue suficiente para la conducción del estudio. En cuanto a la revisión de los datos, los expedientes contenían la información requerida por el estudio, las

discrepancias fueron pocas y tenían muy buena capacidad de respuesta. No se identificaron desviaciones mayores. No todos los pacientes de este centro pertenecían al hospital, tenían otro hospital de referencia por lo que tuvieron pacientes que se perdieron en el seguimiento y no les fue posible volverlos a contactar, en esta caso se les pidió que llenaran una bitácora con los datos de los pacientes y con otro contacto o familiar que pudiera ser localizado en caso de no encontrar al paciente para sus visitas subsecuentes.

Centro 2: Hospital General de México

Ubicación: México, D. F.

No. pacientes: 9

Equipo de trabajo: Investigador Principal, Co-Investigador, 1 Coordinador de Estudio

Actividades Realizadas: Este centro tenía experiencia en protocolos de investigación, sin embargo nunca había trabajado con sistemas electrónicos y de aleatorización por lo que en la visita de inicio fue necesario entrenarlos en los sistemas para que pudieran llevar a cabo el estudio. La comunicación con el centro fue buena. El personal del centro dio muy buenos comentarios sobre los sistemas electrónicos con los que trabajamos. Los datos de los pacientes estaban completos debido a que hicieron unos formatos para cada visita de los pacientes con la información requerida por el protocolo, el centro era muy organizado y esto facilitaba mucho las actividades de monitoreo.

Centro 3: Hospital Gabriel Mancera

Ubicación: México, D. F.

No. pacientes: 11

Actividades Realizadas:

A pesar de que este centro lleva a cabo muchos protocolos de investigación y cuentan con experiencia, la rotación de personal se daba con frecuencia, por lo que en la reunión de entrenamiento, los asistentes que fueron capacitados para la conducción del estudio ya no estaban en la institución cuando empezó el reclutamiento de los pacientes. Para solucionar este problema, en la visita de inicio se hizo un re-entrenamiento en el protocolo y los procedimientos

relacionados con el mismo, al parecer el entrenamiento no fue suficiente ya que en la primera visita de monitoreo se detectó que los pacientes no cumplían con los criterios de inclusión y que tenían desviaciones importantes al protocolo. Se volvió a entrenar al centro debido a que estaban incluyendo pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión como por ejemplo: pacientes que no tenían los valores de hemoglobina glucosilada requeridos, ni los valores de glucosa en ayuno. El centro conservó a 11 pacientes de 30 que reclutaron. La comunicación con el centro no fue buena por lo que se decidió hacer una cita con el investigador principal para hablar de la comunicación y problemas encontrados en el centro, con lo que la relación mejoró y fue posible concluir el protocolo de manera exitosa.

Centro 4: Hospital Ángel Leaño

Ubicación: Guadalajara, Jalisco

No. pacientes: 28

Actividades Realizadas:

A pesar de que este centro tenía experiencia en investigación, el equipo de trabajo tenía problemas de comunicación, por lo que se decidió que todas las comunicaciones importantes se hicieran a todo el equipo de trabajo y no solo para el investigador principal y de esta manera todos estuvieran enterados de los requerimientos tanto del protocolo como del patrocinador. El monitoreo en este centro fue más frecuente. Debido al número de pacientes y a los problemas de comunicación, se elaboró una lista con los procedimientos a realizar en cada visita de los pacientes como por ejemplo toma de signos vitales, electrocardiograma, toma de muestra, medicamento de estudio, etc. Durante las visitas de monitoreo se detectó que con frecuencia faltaban datos los cuales eran imposible de recuperar lo cual generaba discrepancias en la base de datos. Con la lista de procedimientos mejoro mucho el trabajo y con ello la calidad de los datos.

#### Centro 5: Centro Médico Nacional “Adolfo Ruiz Cortines”

Ubicación: Veracruz, Veracruz

No. pacientes: 12

Actividades Realizadas: Este centro no tenía experiencia en investigación y fue muy difícil que se apegaran a los procedimientos del estudio. Las discrepancias al inicio del estudio fueron muchas, y aun cuando los pacientes cumplían con los criterios de inclusión se encontró que no había apego a los procedimientos requeridos por el estudio o los procedimientos no se hacían en los tiempos establecidos. Un hallazgo importante en este centro fue la firma de los consentimientos de informado ya que las fechas de firma de los pacientes y los testigos no concordaban, en general faltaban datos importantes, las notas médicas no estaban completas y los datos no eran de calidad, por lo que se decidió llevar a cabo un mayor número de monitoreos para documentar las discrepancias. También se empleó el formato de visitas lo cual ayudo a disminuir los datos faltantes. Se hicieron notas aclaratorias en los consentimientos de informado las cuales fueron firmadas por el investigador principal, se dio un re-entrenamiento en la firma de consentimiento y en los procedimientos del estudio. La cooperación del investigador y co-investigador fue muy importante ya que siempre estuvieron dispuestos a mejorar y apegarse al protocolo. La comunicación con el centro fue buena.

#### Centro 6: Hospital Civil “Dr. Juan I. Menchaca”

Ubicación: Guadalajara, Jalisco

No. pacientes: 39

Actividades Realizadas:

Este centro fue el que tuvo el mayor número de pacientes aleatorizados. Era un centro con experiencia en investigación y con buena organización, la comunicación entre el equipo de trabajo así como con el patrocinador y monitor ayudó a facilitar las actividades de monitoreo. Trabajar en este centro fue una buena experiencia, ya que con un reclutamiento de pacientes tan elevado era necesaria una buena organización del equipo de trabajo. Los errores en el llenado de la FRC de todos los pacientes, eran repetitivos por lo que se hizo un

monitoreo en presencia de los investigadores para aclararles las fallas que estaban cometiendo y las pudieron eliminar. El centro de investigación siempre tuvo la información a tiempo y su capacidad de respuesta fue muy buena. Este fue un centro muy demandante en cuanto a los tiempos de entrega de material y de correcciones de los datos y tomó mucho tiempo monitorear este centro por la cantidad de pacientes.

Centro 7: Centro Médico Nacional “La Raza”

Ubicación: México, D. F.

No. pacientes: 7

Actividades Realizadas:

A pesar de que este centro tenía experiencia previa en investigación, el reclutamiento de pacientes no fue el esperado. La afluencia de pacientes era alta sin embargo los pacientes no cumplían con los criterios ya que tenían complicaciones relacionadas con la diabetes por lo que no podían ser tratados con el medicamento de estudio. Los expedientes de los pacientes estaban completos y contenían toda la información relacionada con el protocolo.

Centro 8: Hospital 110

Ubicación: Guadalajara, Jalisco

No. pacientes: 12

Actividades Realizadas:

El centro cumplió con el número de pacientes comprometidos, ya que contaban con experiencia previa en investigación. La comunicación con el centro fue buena. Al inicio del protocolo los expedientes de los pacientes no estaban completos por lo que fue necesario implementar el uso del formato por visita para que pudieran recabar toda la información requerida por el protocolo, con el uso del formato los datos faltantes fueron disminuyendo, y la calidad en los datos mejoró.

Centro 9: Hospital 1ero de Octubre

Ubicación: México, D. F.

No. pacientes: 6

Actividades Realizadas:

Este centro fue el último en ser seleccionado y por lo tanto tardo un poco más en obtener sus aprobaciones por lo que tuvieron menos tiempo para reclutar pacientes, el número de pacientes reclutados fue bajo, sin embargo hicieron un buen trabajo, no tenían mucha experiencia en investigación ni en los sistemas electrónicos pero su disposición para aprender fue muy buena. Fue un centro con el cual tuve una excelente comunicación. Al inicio, los monitoreos fueron frecuentes para evitar desviaciones. Los resultados de este centro fueron muy buenos en cuanto a la calidad de los datos obtenidos.

## **CAPITULO 4**

### **Conclusiones**

El Monitoreo Clínico es una actividad muy demandante ya que se maneja gran cantidad de información. Las relaciones interpersonales son importantes para la buena conducción de los estudios así como estar disponible para los investigadores en cualquier momento. Se debe tener disponibilidad para viajar y ser muy organizado para poder planear las actividades relacionadas con los protocolos, también es importante ser paciente y tolerante con los investigadores. Se debe ser muy observador para las revisiones y principalmente tener en cuenta que se trabaja con personas que padecen de alguna enfermedad en particular y que lo más importante es su seguridad y bienestar.

El perfil del Monitor Clínico se adecua bien a los QFB's debido a que contamos con una formación general en el área de la farmacología y de las fases de investigación requeridas para el desarrollo de nuevos fármacos,

La labor del monitor clínico se resume en hacer equipo con los investigadores y su grupo de trabajo. La comunicación es uno de los factores más importantes en el monitoreo. Los investigadores deben sentir confianza y saber que su monitor es su mano derecha y la persona que los puede ayudar a solucionar los problemas relacionados con la investigación. La capacidad de respuesta de los monitores debe ser adecuada y en tiempo, y se debe tener habilidad para tomar decisiones rápidas y efectivas. Los investigadores son expertos en su área terapéutica y el monitor es experto en las cuestiones administrativas y de logística de los protocolos por lo que juntos pueden obtener resultados favorables. El trato con los médicos en ocasiones es difícil y es importante contemplar que como monitores no podemos intervenir en su juicio médico, debemos respetar las opiniones de los investigadores y siempre tratar de conciliar los asuntos importantes o relevantes de la investigación para llegar a un acuerdo. Los investigadores entienden cada vez más que los monitores son sus



compañeros de trabajo y que ambos deben cumplir con los tiempos y responsabilidades establecidas para que la investigación sea evaluable.

En mi experiencia personal mi trabajo como Monitor Clínico me ha dado muchas satisfacciones. He conocido a muchas personas que me han enseñado a ser mejor en mi trabajo, he tenido oportunidad de viajar y conocer otros países y culturas. En general disfruto mi trabajo y las oportunidades que me ha dado para desarrollarme profesionalmente, me parece importante señalar que es una buena opción para el desarrollo profesional de futuras generaciones de QFB's.

## CAPITULO 5

### Referencias

1. New England Journal of Medicine Nuremberg Code, 1997, 337:1436-1440
2. Annas GJ, Grodin MA, Eds. The Nazi doctors and the Nuremberg Code: human rights in human experimentation. New York and Oxford: Oxford University Press; 1992.
3. The Nuremberg Code and the Nuremberg Trail. A reappraisal JAMA. 1996 Nov 27; 276(20): 1662-6
4. Comisión Nacional del Congreso de los EEUU para la Protección de las Personas Objeto de la Experimentación Biomédica y de Conducta. Informe Belmont. Washington; 1978.
5. Ehninger, G. Eger, K., Stuhler, A., and Schuler, U. Thalidomide-the need for a new clinical evaluation of an old drug, 1993, 12:S26-S28
6. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos: análisis de la 5a Reforma. Acta Bioética 2000; 2: 122-24.
7. WHO. Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products. In: WHO Technical Report Series, No. 850. Geneva: WHO; 1995. p. 97-137.
8. Drug Information Association. ICH (Step 5)/CPMP Guideline for Good Clinical Practice. Ambler, PA, USA and Basle: The Association; 1997. p. 93-97
9. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Ley General de Salud. Edición 15, 1998.
10. Abrantes – Metz.; Adams C. & Metz A. (2003). Pharmaceutical Development Phases: a Duration Análisis. The Federal Trade Commission
11. Lasagna L. Congress, the FDA and new drug development: before and after 1962. Perspect Biol Med 1989; 32: 322-343

12. Clinical pharmacokinetics: current requirements and future perspectives from a regulatory point of view. *Xenobiotica*. 1993 Nov; 23(11):1159-93.
13. Loncato J. Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research design. *New England Journal of Medicine*. 200; 342: 1887-1982
14. Informed consent. Historical background and current problems. *Ugeskr Laeger*. 1990 Nov 26; 152(48): 3591-3