

300627



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA

INCORPORADA A LA U.N.A.M.

1  
Jes.

"GUIA DE INVESTIGACION CLINICA  
FARMACOLOGICA"

TESIS PROFESIONAL  
Que para obtener el título de  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
p r e s e n t a  
PEDRO MIGUEL ANDRADE ROSALDO

ASESOR DE TESIS: Q.F.B. GUADALUPE SOLIS CHAVARIN

262913

México, D. F.

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## DEDICATORIAS

A mis padres, que me enseñaron a ver la vida como lo que es, por tener siempre su apoyo incondicional en los buenos y malos momentos que hemos pasado, en donde siempre me han alentado para volver a caminar solo con un objetivo que es el llegar a la cumbre.

A mi esposa que en todo momento comparte mis alegrías y tristezas. Por todo lo que nos hace uno solo, en fin, por ese gran "amor" que nos une.

A mi suegro gracias por todo su apoyo y comprensión para seguir adelante en el camino.

A mis hijas por todo su cariño que es el que me alimenta día con día para esforzarme a ser el primero en todo lo que emprenda.

y, los maestros que han dejado huella en mí.

## INDICE

A) OBJETIVOS.....	1
B) INTRODUCCION.....	3
C) ANTECEDENTES.....	6
CAPITULO II	
1.1 Farmacia Comunitaria.....	11
1.2 Farmacia Hospitalaria.....	12
1.3 Farmacia Industrial.....	13
1.4 Farmacia Clínica.....	14
<i>D) GUIA PARA EL DESARROLLO DE UNA INVESTIGACION CLINICA</i>	
CAPITULO III	
REGLAMENTOS ETICOS.....	16
3.1 Declaración de Helsinki.....	16
3.2 Principios Fundamentales.....	17
3.3 Investigación Clínica.....	18
3.4 Investigación Biomédica.....	19
3.5 Buenas Prácticas Clínica.....	20
CAPITULO IV	
CONSIDERACIONES LEGALES.....	23
CAPITULO V	
INVESTIGACION FARMACOLOGICA.....	27
5.1 Investigación Básica.....	27
5.2 Investigación Preclínica.....	27
5.3 Investigación Clínica Farmacológica.....	28
5.3.1 Fase I.....	28
5.3.2 Fase II.....	29
5.3.3 Fase III.....	29
5.3.4 Fase IV.....	30
CAPITULO VI	
METODO EN LA INVESTIGACION CLINICA FARMACOLOGICA.....	34
6.1 Lógica experimental en el protocolo de investigación.....	36
CAPITULO VII	
MONITOREO COMO ESPECIALIDAD.....	45
7.1 Conocimiento sobre el objeto de estudio y lógica experimental.....	45
7.2 Diseño experimental y estadística.....	45
7.2.1 Clasificación de los estudios observacionales.....	46
7.2.2 Estudios Transversales.....	47
7.2.3 Estudios Longitudinales.....	50
7.2.4 Estadística.....	58
7.3 Selección de la institución y entrenamiento del personal médico.....	62
7.4 Verificación de la información en el instrumento de medición.....	67
E) CONCLUSIONES.....	71
F) ANEXOS.....	73
G) REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS.....	81

**A) OBJETIVOS**

## OBJETIVOS

- **Reconocer la importancia de la Investigación Clínica Farmacológica, dentro de la Industria Farmacéutica en México.**
- **Identificar la importancia de un Asistente de Investigación Clínica Farmacológica en la Industria Farmacéutica.**
- **Definir la metodología y funciones de un Monitor Clínico en un Estudio Clínico Farmacológico en la Industria Farmacéutica.**
- **Desarrollar una Guía para el Químico Farmacéutico Biólogo, que le permita conocer una nueva alternativa laboral, en la Industria Farmacéutica**

**B) INTRODUCCION**

## INTRODUCCION:

En el presente siglo la Industria Farmacéutica ha tenido un impresionante desarrollo tanto en investigación como en recursos económicos y ha adquirido una relevante importancia social debido a su directa implicación en la salud. De hecho en los últimos años se han gastado aproximadamente \$,686 millones de dólares en investigación básica y aplicada, esto significa la mas alta erogación contemplada para cualquier otro tipo de investigación y/o desarrollo. La tendencia a la fusión o adquisición a nivel mundial entre emporios farmacéuticos es una reacción a la sobrevivencia económica y a la necesidad de invertir cada vez más en el desarrollo de nuevos fármacos, que correspondan a la problemática de la salud mundial, tal es el caso de Roche y Syntex, Ciba y Sandoz y últimamente Glaxo Welcome y SK Beecham.

En la actualidad las áreas laborales en las que se desarrolla el Químico Farmacéutico Biólogo (QFB) son diversas, sin embargo, la principal área de aplicación, debido a su formación académica, es la Industria Farmacéutica. En este contexto el QFB. está preparado para desenvolverse en áreas como producción, control de calidad, validación, e inclusive administrativas. Así mismo, puede desarrollarse dentro de la misma Industria Farmacéutica en otras áreas no necesariamente relacionadas con su formación, como son registros de productos ante Secretaria de Salud, investigación clínica, mercadotecnia, ventas, y recuperación de información, apoyándose para ello en cursos, diplomados y postrados, que le permiten culminar su crecimiento profesional y personal

En su connotación como farmacéutico, el QFB está profesionalmente capacitado para desenvolverse como especialista en medicamentos en el sistema de salud y se comporta, desde esta perspectiva, como el enlace de comunicación entre la actividad clínica(médica) y química farmacéutica (medicamentos), ubicándose en áreas importantes como la Farmacia Clínica, aplicada a la Farmacia Comunitaria, Farmacia Hospitalaria e Industria Farmacéutica, como un elemento indispensable que desarrolla actividades que tocan desde la asesoría, capacitación, publicación y supervisión farmacológica, hasta el control, reglamentación, formulación de políticas de salud para la utilización de medicamentos e Investigación Clínica.

En el área de la Investigación Clínica, el Químico Farmacéutico Biólogo posee los conocimientos teóricos, prácticos y éticos necesarios para proporcionar información sobre los medicamentos a los profesionales de salud, pudiendo supervisar y retroalimentar todas las etapas del proceso, a fin de verificar la estricta ejecución del protocolo de investigación, advirtiendo y previniendo los posibles efectos secundarios que afecten al paciente, así como determinar sus beneficios terapéuticos.

El presente trabajo tiene como objetivo desarrollar una Guía que le permita al QFB. conocer y optar por un ámbito más de aplicación laboral dentro de la Industria Farmacéutica. Para ello se efectuó una revisión bibliográfica donde se manejaron los conceptos de Investigación Clínica, Monitoreo Clínico, conocimiento de los requisitos que exige la Secretaria de Salud en materia



de investigación en humanos, los diferentes tipos de métodos y clasificación de fases para el desarrollo de estudios o ensayos clínicos patrocinados por Industrias Farmacéuticas y realizados en Instituciones de Salud en México.

**C) ANTECEDENTES**

## CAPITULO I

### ANTECEDENTES

En años pasados no se requerian pruebas clinicas de eficacia y seguridad de los medicamentos, y era comun exagerar las ventajas de las indicaciones terapeuticas. Los fármacos podian pasar del Laboratorio de la Industria Farmacéutica a las pruebas clinicas en hospital sin tener un control de aprobación para su comercialización, para salvaguardar la seguridad de los seres humanos durante la aplicacion de la terapia medicamentosa.

Los primeros intentos por regular los medicamentos en nuestro pais datan de 1939, con la creacion del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales de la Secretaria de Salud, al que se incorporaron investigadores que habrian de consolidar un prestigio para la Institución. En 1943 se funda el Hospital Infantil de México, en 1944 el Instituto Nacional de Cardiología y en 1946 el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, estas tres Instituciones introdujeron en sus funciones primordiales la Investigación para la Salud, desde entonces se han realizado 6,251 estudios relacionados con Area Clinica Farmacológica.<sup>17</sup>

La necesidad de la Investigación Clinica dentro de la Industria Farmaceutica se estableció formalmente en los años 60's, por las exigencias regulatorias de los medicamentos por parte de las autoridades sanitarias de cada pais, solicitando estudios clinicos locales para el registro de fármacos. Por este motivo, se crearon las Direcciones Médicas dentro de las Empresas Farmacéuticas con el objetivo de garantizar y supervisar la realización de los ensayos clinicos.

Con la finalidad de sistematizar las investigaciones con fármacos en animales y seres humanos, surge El Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos que se expidió el 26 de febrero de 1973, en el cual se especifica un capitulo conteniendo los reglamentos donde hacia mención a la necesidad de la Investigación Preclinica (utilizando animales) previa al ensayo en seres humanos. Dentro de este código se tiene un reglamento para el registro y revisión de Especialidades Farmacéuticas en el que se establecieron normas de importancia para registrar un medicamento, con la finalidad de demostrar aspectos farmacológicos de biodisponibilidad, eficacia, y seguridad de los mismos.<sup>14</sup>

En un principio la Industria Farmacéutica se opuso a estas nuevas reglas, argumentando que la población mexicana de ninguna manera era diferente a la del resto del mundo en sus respuestas a los mismos fármacos, ya que la mayor parte de estas nuevas moléculas ya tenían antecedentes de estudios clinicos en otros países. Sin embargo prevaleció el criterio enunciado en el Código Sanitario con el objetivo de apoyar a la investigación preclinica y clinica, para conocer las respuestas particulares de nuestra población con los nuevos fármacos. En la actualidad la Investigación Clinica Farmacológica es obligatoria en todo el mundo, para la aceptación de registro de nuevos medicamentos en el mercado, así como para realizar estudios comparativos entre medicamentos para evaluar su grado de eficacia y seguridad en la población.<sup>11</sup>

A principios de los años 80's la Dirección General de Control de Insumos para la Salud de la Secretaría de Salud, solicitaron a la Industria Farmacéutica el requisito de la realización de estudios clínicos, previos a la aprobación del registro de nuevos medicamentos, con la finalidad de tener información objetiva local, para apoyar la aprobación o rechazo de las nuevas moléculas. En la actualidad, la Investigación Clínica Farmacológica es una práctica regular y una condición indefectible previa al lanzamiento de nuevos medicamentos al mercado nacional.

Desde entonces las Investigaciones Clínicas en México han tomado un sesgo importante en el campo Farmacéutico, por su posible aportación de conocimientos sobre los nuevos medicamentos que podrían ser aplicados a nivel nacional e internacional, cumpliendo con estándares que garantizan la seguridad y bienestar de los pacientes.

Los elementos y variables implicados en estudios de esta índole, involucran Centros e Instituciones Médico Hospitalarios, que incluyen en sus estudios pacientes con características específicas y un monitoreo constante e interrumpido durante el desarrollo de la investigación clínica. El papel que desempeña en este aparato un Monitor Clínico, es el de supervisar, registrar y valorar el procedimiento de la Investigación, desde su planeación hasta su finalización, involucrando dos condiciones: Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los Procedimientos Estándares de Operación (PEO). El cumplimiento de tales condiciones garantiza la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos en estudio.

En el marco de la globalización de mercados, México está obligado a mejorar su posición de competencia a nivel nacional e internacional y un aspecto importante en el campo Farmacéutico es el desarrollo de las Buenas Prácticas Clínicas, no solamente en las Instituciones Hospitalarias más importantes, si no también en todas aquellas donde existan investigadores o trabajadores de la salud. <sup>11</sup>

En lo que toca a nuestra finalidad, el área de interés se ubica entonces en los diferentes tipos de Investigación Clínica, donde se establecen los distintos beneficios que aporta la utilización clínica de un nuevo fármaco y/o se establecen los beneficios del fármaco demostrando una nueva alternativa terapéutica con respecto a otros medicamentos existentes en el mercado.

La estructura del presente trabajo se desenvuelve esencialmente en considerar al Químico Farmacéutico como parte del Equipo de Salud en el ámbito de la investigación clínica de la Industria Farmacéutica, aportando sus conocimientos en la aplicación clínica de nuevos medicamentos, con un grado de excelencia ética y metodológica, apegada a las reglamentaciones de la Secretaría de Salud para tales fines.

CAPITULO II

## CAPITULO II

### EL FARMACEUTICO EN EL SISTEMA DE SALUD

El Químico Farmacéutico Biólogo en el sistema de salud, dentro del área clínica, debe ser considerado como profesional especialista en el manejo, dispensación, y aplicación de los medicamentos, para asegurar que sean utilizados de manera apropiada y efectiva, dando con esto al paciente un régimen de medicación basado en parámetros clínicos y farmacológicos aceptados, con la finalidad de ofrecer seguridad, tolerancia, y cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, con riesgo/ beneficio aceptable. °

Los Químicos Farmacéuticos Biólogos están particularmente capacitados para formar parte del Sistema de Salud, donde aportará beneficios tanto para los pacientes en particular como para el público en general. Las principales categorías profesionales de farmacéuticos son las siguientes:

- o Farmacéuticos de la comunidad y de los hospitales
- o Especialistas en los diversos aspectos científicos de la farmacia
- o Especialistas ocupacionales sobre todo Farmacéuticos Industriales que se dedican a tecnología e Investigación Farmacéutica.
- o Gerentes y administradores de servicios y sistemas farmacéuticos.
- o Profesores e investigadores en centros de educación Superior y Postrado.

Los servicios de los farmacéuticos comunitarios y de hospitales, se contratan para el control de la reglamentación y la gestión de los medicamentos, para atender farmacias en hospitales o las que dan servicio directo a la comunidad, además de impartir capacitación a otros trabajadores de la Salud e Investigación. En todos estos campos, su fin es garantizar una farmacoterapia óptima, tanto contribuyendo a la preparación, distribución y aplicación de medicamentos y productos afines en forma adecuada, así como ofreciendo información y asesoramiento a quienes recetan o utilizan productos farmacéuticos.

Los farmacéuticos que trabajan en la administración, participan en la formulación de políticas de salud y de medicamentos, particularmente las relativas a selección, compra y distribución de estos últimos. Además, sirven de fuente de información para los profesionales de la atención a la salud y el público, e incluso participan en la preparación de farmacopeas y otros documentos oficiales. Cooperan así mismo con los educadores y el cuerpo profesional de farmacéuticos, para establecer y modificar los planes de estudio de las Facultades de Farmacia y en los programas de educación continua. En algunos países, los farmacéuticos cumplen funciones destacadas en el control de la salud ambiental y de la calidad de los alimentos, cosméticos y dispositivos médicos. °

De acuerdo a la OMS, en todo el Tercer Mundo, donde quiera que hay escasez de servicios médicos, también hay escasez de servicios y personal farmacéutico dando con esto, que la mayoría de las personas carecen de acceso a los medicamentos esenciales. La gran escasez de farmacéuticos en los países en desarrollo, especialmente en servicios de salud pública, es parte de un problema generalizado de personal de salud.

El desequilibrio en cuanto a las diversas categorías de farmacéuticos, según la OMS, se traduce principalmente en un exceso de farmacéuticos generales o de la comunidad, en comparación con las demás categorías como los farmacéuticos hospitalarios, clínicos e industriales interesados en tecnología e investigación y farmacéuticos de servicios públicos encargados de la administración de servicios de su especialidad.<sup>6</sup>

## 2.1 FARMACIA DE LA COMUNIDAD

Según la Organización Mundial de la Salud, los farmacéuticos de la comunidad son los profesionales de salud más accesibles al público desarrollando actividades importantes como lo son la orientación, dispensación, información farmacológica a los profesionales de la salud, pacientes y el público en general, además de su participación en programas que promuevan el cuidado de la salud. Las principales actividades de las farmacias de la comunidad se describen a continuación:

- **Dispensación de recetas:** Donde el farmacéutico verifica la legalidad, inocuidad y conveniencia de la receta, examina el perfil medicamentoso del paciente antes de dispensarla, se asegura de dispensar la cantidad exacta del medicamento y decide si se puede dar un medicamento directamente al paciente, con la debida orientación.
- **Atención a los pacientes o Farmacia Clínica:** El farmacéutico trata de acopiar y sistematizar información sobre los antecedentes del uso de medicamentos por parte del paciente, le aclara a éste el régimen de dosificación y administración, le aconseja qué precauciones debe tomar con respecto al medicamento e incluso en algunos países, vigila y evalúa la reacción terapéutica.
- **Vigilancia del empleo de medicamentos:** El farmacéutico debe participar en estudios para vigilar el empleo de medicamentos, como proyectos de investigación práctica en Farmacovigilancia y Farmacoeconomía.
- **Información a los profesionales de salud y al público:** El farmacéutico puede recomendar el uso de medicamento de libre venta y guardar información farmacoterapéutica, en particular sobre los medicamentos recién introducidos en el mercado, a fin de suministrar la información necesaria a otros profesionales de salud y a los pacientes, empleándola para promover el uso racional de medicamentos.
- **Tratamiento de los síntomas de afecciones leves:** El farmacéutico aconseja al público la forma de tratar síntomas y cuando así lo exige el caso, refiere a la persona a un médico.

## **2.2 FARMACIA HOSPITALARIA**

**El farmacéutico puede desarrollarse en Farmacia Hospitalaria para desempeñar las actividades antes mencionadas en el contexto de Farmacia Comunitaria, aplicándolos en Hospitales y establecimientos como las Clínicas de atención Ambulatoria, Centros de Tratamiento de Toxicomanía, Centros de Intoxicación, Centros de Información de Medicamentos, y además se encuentra a su cargo lo referente a:**

- **Fomentar la prescripción y el uso racional de medicamentos en la población en general, y en el equipo de salud (principalmente personal médico).**
- **Al tener acceso a historiales médicos, puede influir en la selección de medicamentos y regímenes de dosificación, vigilar la observancia del tratamiento por parte de los pacientes y la respuesta terapéutica a los productos administrados, además de reconocer y notificar las reacciones adversas a los medicamentos.**
- **Evaluar y vigilar los patrones de uso de medicamentos con mayor facilidad que el farmacéutico de la comunidad y recomendar cambios cuando sea necesario.**
- **Participa en los comités encargados de formular políticas, incluidos los que se ocupan de la selección de medicamentos, el uso de antibióticos y las infecciones intra hospitalarias, teniendo una influencia en la preparación y composición de una lista o un formulario de medicamentos específicos para el hospital.**
- **Participación en estudios para determinar los efectos beneficiosos o adversos de los medicamentos y en el análisis de medicamentos.**
- **Controla la fabricación y venta de medicamentos en el hospital para garantizar la oferta de productos de alta calidad, y además participa en la planeación y ejecución de ensayos clínicos.**

**El Farmacéutico Hospitalario debe estar al tanto de la farmacoterapia de los pacientes dentro del hospital, con la finalidad de prevenir un evento adverso, y proporcionar asesoría al personal médico cuando sea necesario, basándose en su criterio farmacológico. <sup>6</sup>**



## **2.3 FARMACIA INDUSTRIAL**

**Dentro de la formación del Farmacéutico, éste también se orienta al área de Farmacia Industrial (Industria Farmacéutica). Las principales actividades que realiza un farmacéutico en este campo laboral son:**

- **Investigación y desarrollo:** Los farmacéuticos contribuyen a la investigación en la formulación de medicamentos, que es de particular importancia para la disponibilidad biológica de principios activos así como en el desarrollo de nuevos medicamentos.
- **Fabricación y garantía de calidad:** Los amplios conocimientos de la Ciencias Farmacéuticas que tiene el farmacéutico, garantiza que se aborde la garantía de la calidad con un enfoque integral, por medio de la validación de las diversas etapas de producción y el ensayo de productos antes de salir al mercado.
- **Información Farmacológica:** El farmacéutico tiene los conocimientos teóricos y prácticos necesarios para proporcionar información detallada sobre medicamentos, especialmente al personal médico y al equipo de salud.
- **Ensayos Clínicos y vigilancia después de la comercialización:** El farmacéutico tiene los conocimientos sobre medicamentos y sobre prestación de servicios de salud que lo capacitan para servir de punto de enlace entre las empresas, los profesionales de la salud y los gobiernos en lo que respecta a ensayos clínicos y vigilancia
- **Ventas y comercialización:** El farmacéutico cuya ética profesional exige preocupación por los intereses de los pacientes, puede hacer valioso aporte a las prácticas adecuadas de comercialización en relación con la atención de salud y la difusión de información a los profesionales de salud y al público. <sup>6</sup>

## **2.4 FARMACIA CLINICA**

Se pensaba que era una Farmacia orientada en forma equivalente, al medicamento y al individuo que lo recibe, en la actualidad el Committee On Clinical Pharmacy, de la Asociación de Farmacéuticos de Hospital de los Estados Unidos, la define como:

**“La farmacia clínica es una ciencia de la salud, cuya responsabilidad es asegurar mediante la aplicación de conocimientos y funciones relacionadas con el cuidado de los pacientes, que el uso de medicamentos sea seguro y apropiado, para lo cual necesita de una educación especializada y/o adiestramiento estructurado. Requiere, además, que la recolección e interpretación de datos sean juiciosas, que exista motivación por el paciente y que existan interacciones interprofesionales”<sup>6</sup>**

La participación del farmacéutico tendrá como propósito asegurar que los tratamientos con medicamentos sean los más racionales posibles, o sean, eficaces, seguros y de costo razonable, para ello el farmacéutico poseerá conocimientos para adquirir habilidades que le permitan actuar y educar, como experto en medicamentos en el equipo de salud.

Las acciones de la Farmacia Clínica comparten el propósito del uso adecuado de los medicamentos en:

- o Farmacia Hospitalaria como de aquélla en atención privada.
- o La oficina de Farmacia Privada.
- o La Industria Farmacéutica.
- o Las Agencias Reguladoras de medicamentos
- o La Docencia e Investigación.

El Farmacéutico Clínico desarrolla sus actividades dentro de la Farmacia de la Comunidad y Hospitalaria en ciertos países Latinoamericanos, incluyendo a México, sin embargo su desarrollo es muy limitado ya que no cuenta en la actualidad con una educación en salud que le permita asesorar a la población sobre el uso racional de los medicamentos, además que el concepto de Farmacéutico en Salud, no se había tomado en cuenta en nuestro país, hasta la implantación del suplemento de Farmacopea Nacional en 1996.

La Organización Mundial de la Salud define al equipo de salud como "un grupo de personas que comparten una meta sanitaria común y objetivos comunes, determinados por las necesidades de la comunidad, hacia la consecución de los cuales cada miembro del equipo contribuye, de una manera coordinada, de acuerdo con su competencia y capacidades, respetando las funciones de los otros" <sup>6,9</sup>

Para que el concepto de equipo de salud se haga realidad, cada miembro del mismo debe contribuir a su funcionamiento y beneficiarse de él. En vez de ser vistos como quienes desempeñan tareas especializadas dentro de los límites de su formación profesional pasada.

En base a lo anterior es que se hace necesario la integración al equipo de salud de uno o varios farmacéuticos, que como especialistas en medicamentos, cumplan con los objetivos de dicho equipo, al promover el uso racional de medicamentos, ya que éstos al constituirse como elementos xenobióticos al ser introducidos al organismo humano, pueden producir una acción nociva, además de ser insumos para la salud de gran costo que pueden impactar desfavorablemente en la economía particular e institucional.

**D)GUIA PARA EL DESARROLLO DE UNA INVESTIGACION CLINICA**

CAPITULO III

## CAPITULO III

### REGLAMENTOS ETICOS

Es evidente que en la realización de toda actividad donde se involucra la salud debe existir parámetros establecidos. Así mismo, toda persona involucrada directa e indirectamente debe adquirir una mentalidad de servicio que apoye el bienestar del individuo desde cualquiera de sus perspectivas, sometiéndose y comprometiéndose a tales parámetros. En la Investigación Clínica, se consideran dos contextos en este sentido: La Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas. <sup>11</sup>

#### 3.1. DECLARACION DE HELSINKI

Los antecedentes éticos se ubican en la declaración de Génova, donde la Asociación Médica Mundial compromete al médico con las siguientes palabras: "La salud de mi paciente será mi primera consideración". De acuerdo a ello, el médico debe actuar en favor de los intereses del paciente cuando la atención médica pudiera tener el efecto de debilitar las condiciones físicas y mentales del mismo.

En el año de 1964 en Helsinki Finlandia, en la 18a Asamblea Médica Mundial, donde se establecen específicamente una reglamentación ética que fue ampliándose y corrigiéndose en las siguientes reuniones: En la 29a asamblea en Tokio Japón 1975 (revisión), 35a asamblea en Venecia Italia 1983(enmienda), 41a asamblea en Hong Kong en 1989.

Esta reglamentación se conoce como la Declaración de Helsinki y desde entonces toda actividad relacionada con la salud involucra esta declaración, que se especifica en cuatro grupos adaptables a toda situación en la que se implican pacientes, Reglamento Etico, Principios Básicos, Investigación Médica Asociada a la Asistencia Profesional (Investigación Clínica), e Investigación no Terapéutica con sujetos humanos. <sup>16</sup>

El propósito de la investigación biomédica en la que participan seres humanos debe ser el de mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, además del conocimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad, apoyándose en la experimentación con seres humanos.

En el campo de la investigación biomédica se debe reconocer la diferencia fundamental entre la investigación médica, en la cual el objetivo es esencialmente diagnóstico o terapéutico para un paciente y la investigación médica en la que el objetivo esencial es puramente científico y no significa un valor diagnóstico o terapéutico directo para la persona sometida a la investigación, la cual se debe ejercer con precaución especial al conducir el estudio.

La investigación en seres humanos es esencial para el mejoramiento del conocimiento científico para lo cual la Asociación Médica Mundial ha elaborado las siguientes recomendaciones para el personal de Salud que realizan investigación biomédica en la que participan sujetos. Estas deben revisarse en el futuro y debe destacarse que los estándares que se proyectaron solamente son una guía para ser utilizada en todo el mundo. <sup>16</sup>

### **3.1.1 Principios Fundamentales:**

- La investigación biomédica en la que participan seres humanos debe realizarse conforme a los principios científicos aceptados y debe basarse en experimentos de laboratorio efectuados con animales en forma adecuada y con un amplio conocimiento de la bibliografía científica.
- El diseño y la realización de todo procedimiento experimental en el que participan seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental, el cual debe ponerse a consideración, comentarios y guía de un comité señalado especialmente, independiente del investigador y del patrocinador, a condición de que este comité actúe conforme a las Leyes y Reglamentos del país donde se efectúa la investigación.
- La investigación biomédica donde participan seres humanos, debe conducirse sólo por personas calificadas y bajo la supervisión de un médico competente desde el punto de vista clínico. La responsabilidad respecto a los seres humanos siempre debe descansar en un médico calificado y no en el sujeto de la investigación, aún cuando éste haya dado su consentimiento.
- La investigación biomédica en la que participan seres humanos no se puede efectuar legítimamente, a menos que la importancia del objetivo esté en proporción con el riesgo inherente para el sujeto.
- Todo proyecto de investigación biomédica en el que participan seres humanos, debe ser precedido por una cuidadosa evaluación de los riesgos predecibles, en comparación con los beneficios esperados para el sujeto o para otros. Siempre debe prevalecer la preocupación por los intereses del sujeto, sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- Siempre debe respetarse el derecho del sujeto en cualquier investigación para salvaguardar su integridad. Deben tomarse todas las precauciones para respetar la privacidad del sujeto y para minimizar el impacto del estudio sobre la integridad física y mental del sujeto y sobre la personalidad del mismo.

- Los médicos deben abstenerse de comprometerse en los proyectos de investigación en los que participen seres humanos, a menos que estén convencidos de que los riesgos inherentes puedan ser prevenidos. Los médicos deben suspender cualquier investigación si se considera que los riesgos sobrepasan a los beneficios potenciales.
- Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los mismos. Los reportes de la experimentación que no están de acuerdo con los principios establecidos en esta declaración, no deben aceptarse para su publicación.
- En cualquier investigación con seres humanos, todo sujeto potencial debe ser informado adecuadamente de los objetivos, de los métodos, de los beneficios esperados y de los riesgos potenciales del estudio, así como de las molestias que esto puede representar. Se les debe informar que están en libertad de abstenerse de participar en el estudio y de que pueden retirar su consentimiento en cualquier momento. Entonces el médico debe obtener el consentimiento informado, dado libremente por el sujeto, de preferencia por escrito.
- Cuando se obtiene el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe tener la precaución de detectar si el sujeto tiene una relación dependiente con él o si da su consentimiento bajo coacción, en ese caso el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico que no esté comprometido con la investigación y que sea completamente independiente de esta relación oficial.
- En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe obtenerse del tutor legal de conformidad con la legislación del país. Cuando existe incapacidad física o mental para obtener el consentimiento informado o cuando el sujeto es un menor, la autorización del pariente responsable sustituye a la del sujeto, de acuerdo con la legislación local.
- El protocolo de investigación siempre debe contener una declaración de las consideraciones éticas correspondientes y debe indicar que acata los principios enunciados en la presente declaración.

### **3.1.2 Investigación Médica Combinada con la Atención Profesional. (Investigación Clínica)**

- En el tratamiento de la persona enferma, el médico debe estar en libertad de usar una nueva medida diagnóstica y terapéutica, si a su juicio, ofrece esperanza de salvarle la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
- Deben valorarse los beneficios potenciales, los riesgos y las molestias de un nuevo método, contra las ventajas de los mejores métodos de diagnóstico y terapéuticos actuales.
- En cualquier estudio debe aplicarse a todos los pacientes, incluyendo los integrados a un grupo control (si lo hubiere), el mejor método de diagnóstico y terapéutico probado.

- El rechazo del paciente para participar en un estudio nunca debe interferir con la relación médico-paciente.
- Si el médico considera que no es esencial obtener el consentimiento informado, deben señalarse las razones específicas para esta forma de proceder en el protocolo del experimento, para el conocimiento del comité independiente.
- El médico puede combinar la investigación médica con la atención profesional, siendo el objetivo la adquisición de nuevos conocimientos, hasta el grado en que se justifique la investigación por su potencial valor diagnóstico o terapéutico para el paciente. <sup>12,16</sup>

### **3.1.3. Investigación Biomédica no terapéutica en la que participan seres humanos (Investigación biomédica no-clínica)**

- En la aplicación puramente científica de la investigación efectuada en seres humanos, el médico tiene el deber de proteger la vida y la salud de la persona sobre la que se efectúa dicha investigación biomédica.
- Los sujetos deben ser voluntarios, ya sean personas sanas o enfermas en quienes el diseño experimental no está relacionado con la enfermedad de los mismos.
- El médico, así como todo agente involucrado en la investigación, puede suspender el estudio si a su juicio es peligrosa para el individuo.
- En la investigación en humanos, el interés de la Ciencia y de la sociedad nunca deben prevalecer sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto. <sup>16</sup>

### **3.2. BUENAS PRACTICAS CLINICAS (BPC)**

Además de la Declaración de Helsinki existen otros lineamientos que pueden ubicarse dentro de las consideraciones éticas en Investigación Clínica Farmacológica Aplicada, las denominadas Buenas Prácticas Clínicas, lineamientos que fueron establecidos por los países miembros de la Comunidad Europea en 1992, quienes comprometen a las Compañías Farmacéuticas Europeas, a seguir además, los lineamientos de BPC en los estudios clínicos realizados tanto local como externamente. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el capítulo cinco de su documento llamado "Lineamientos de la OMS para las Buenas Prácticas Clínicas", indica que el objetivo de la Investigación Clínica debe ser doble: Proteger la seguridad y los derechos de los sujetos que participan en el estudio y garantizar que la investigación tenga un diseño adecuado para realizar objetivos científicamente razonables, el papel de los gobiernos consiste en proporcionar el marco jurídico a tales estudios. <sup>11,20</sup>



De acuerdo a lo que la OMS propone, las autoridades sanitarias mexicanas tienen un marco jurídico adecuado para cumplir con los requisitos aceptados internacionalmente, por eso es necesario tener en cuenta las Buenas Prácticas Clínicas como lineamientos a seguir para realizar investigaciones con fármacos.<sup>11</sup>

Las BPC son un estándar internacional de calidad de ética y científica para el diseño, realización, registro e informe de estudios que involucran la participación de sujetos humanos. La cual se basa en los siguientes principios perfectamente bien definidos para la conducción en estudios de Investigación Clínica.<sup>11,20</sup>

### 3.2.1 Principios de las Buenas Prácticas Clínicas.

- Se llevan a cabo en base a principios éticos de la declaración de Helsinki
- Antes de iniciar un estudio en Investigación Clínica, se deben ponderar los riesgos e inconveniencias previsibles, contra el beneficio esperado, tanto para el sujeto, como para la sociedad. Se debe dar inicio y continuidad a un estudio, sólo si los beneficios anticipados justifican los riesgos.
- Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos son las consideraciones más importantes, y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad. La información disponible, tanto clínica como no clínica de un producto bajo investigación, debe ser adecuada a fin de respaldar el estudio propuesto.
- Los estudios clínicos deben ser científicamente sólidos y estar descritas dentro de un protocolo claro y detallado, y éstos a su vez tienen que apegarse al protocolo que ha recibido la aprobación del comité de ética.
- Se debe obtener el consentimiento informado libre de cada uno de los sujetos participantes dentro de la investigación antes de dar inicio.
- La atención (decisión) médica será responsabilidad del médico.
- Todo el personal que participe en la prueba estará calificado para el desempeño de su tarea.
- Se manejará la información concerniente a la prueba, de manera que permita la elaboración y presentación de informes exactos, así como la correcta interpretación y verificación.
- Se protegerá la identidad de los sujetos.
- El material se utilizará de acuerdo al protocolo.<sup>20,21</sup>

**Las Buenas Prácticas Clínicas** actualmente son una necesidad, su aplicación es definitiva para alcanzar armonía en la Investigación Clínica, al permitir que los resultados de efectividad y toxicidad, sean utilizados y aceptados por ministerios de salud de diferentes países, lo cual reduce el tiempo y los costos en el desarrollo de nuevos fármacos.

**CAPITULO IV**

## CAPITULO IV

### CONSIDERACIONES LEGALES

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, las autoridades sanitarias de cada país deben tener una estructura jurídica adecuada para someter a registro cada medicamento, lo cuál es un requisito internacional. En años recientes, se ha desarrollado una tendencia mundial para hacer más estrictos los requisitos con los que se puedan aprobar licencias para la venta de medicamentos, donde los que desempeñan la labor de manufactura son las compañías farmacéuticas. <sup>14</sup>

La Industria Farmacéutica extranjera que tiene filiales en países en desarrollo como México, realizan actividades de manufactura de productos terminados en mayor parte y poco en la síntesis e investigación de nuevos productos. La lista de innovaciones de la Industria Farmacéutica de países en desarrollo es pobre en comparación con EUA y países Europeos, debido a que en general, se hace relativamente poca investigación farmacológica y farmacéutica básica.

En México para realizar investigación clínica es necesario apegarse a las requisiciones especificadas por la Secretaria de Salud en materia de Investigación Clínica Farmacológica, donde se especifican tanto las normas que deben seguirse, como la documentación necesaria requerida en la obtención del permiso para la realización de cualquier estudio clínico farmacológico. <sup>14</sup>

La Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica Farmacológica, hace mención en que la investigación para la salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general. La investigación en seres humanos en materia de diagnóstico, terapéutica, rehabilitación y profilaxis debe sujetarse a un control para obtener una mayor eficacia y evitar riesgos que vayan en contra de la salud de las personas, para ello se tiene dentro de esta ley el título quinto donde se establecen los siguientes artículos:

Artículo. 14.- La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

- 1.- Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere su posible contribución a la solución de problemas de salud y desarrollo de nuevos campos de Ciencia Médica.
- 2.- Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo.
- 3.- Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos y daños innecesarios al sujeto en experimentación.
- 4.- Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quién se realizará la

investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para la salud.

5.- Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud, es decir aquellas personas que estén relacionadas con la medicina, odontología, veterinaria, biología, química, psicología etc., y sus ramas requieran de título profesional o certificado de especialización legalmente expedido y registrado por las autoridades educativas.

7.- Se llevará a cabo el estudio de investigación una vez que se tenga la autorización de la Secretaría de Salud, una vez entregada la documentación legal, experimental y financiera, así como la información básica, preclínica y clínica del fármaco en estudio.

8.- El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quién se realice la investigación.

Artículo. 65.- Habla acerca de que la investigación farmacológica son las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría de Salud y por lo tanto no sean distribuidos en forma comercial, así como medicamentos registrados y aprobados para su venta.

Artículo 96.- La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

- I.- Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos.
- II.- Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social.
- III.- A la prevención y control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población.
- IV.- Al conocimiento y control de los efectos nocivos del ambiente en la salud.
- V.- Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de salud.
- VI.- A la producción nacional de insumos para la salud.

Artículo.97.- La Secretaría de Educación Pública, en coordinación con la Secretaría de Salud y con la participación que corresponda al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, orientará al desarrollo de la investigación científica y tecnológica destinada a la salud.

Artículo.101.- Dice quién realice investigación en seres humanos en contravención a lo dispuesto en esta ley y demás disposiciones aplicables, se hará acreedor de sanciones correspondientes.<sup>14</sup>

**Artículo 102.-** La Secretaría de Salud autorizará con fines preventivos terapéuticos, rehabilitatorios o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamento o materiales respecto de los cuales no se tenga experiencia en el país o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, al efecto, los interesados deberán presentar lo siguiente:

**A.-DOCUMENTACION LEGAL EXPERIMENTAL Y FINANCIERA :**

- o Solicitud por escrito.
- o Información básica farmacológica y preclínica del producto.
- o Fundamentos científicos, información sobre la experimentación previa realizada en animales de laboratorio.
- o Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere.
- o Protocolo de investigación.
- o Curriculum Vitae del gerente de área terapéutica.
- o Carta del Comité de Etica del Hospital donde se va a realizar el estudio.
- o Carta de aceptación de la Institución donde se efectúe la investigación y del responsable de la misma.

**B.-OBLIGACIONES ANTE LA PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS:**

- o El investigador principal informará al Comité de Etica y al patrocinador, de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación.
- o El titular de la Institución, a su vez notificará a la Secretaría de Salud la presencia de cualquier efecto adverso dentro de un plazo máximo de 15 días hábiles.
- o El investigador principal, el Comité de Etica junto con el patrocinador, pueden cancelar el estudio ante la presencia de cualquier evento adverso, que sea impedimento desde el punto de vista ético o técnico para continuar con la investigación.
- o La Institución de Atención a la Salud rendirá a la Secretaría de Salud un informe dentro de los 15 días hábiles siguientes, a aquel en que se haya acordado la suspensión o cancelación del estudio.<sup>14</sup>

Una vez reunidos los documentos requisitados por la Secretaría de Salud, la Industria Farmacéutica presenta éstos con la finalidad de que se dé la aprobación para realizar el estudio de Investigación Clínica, donde se manejan tiempos de 15 a 30 días hábiles para contestar. Al final el patrocinador (Laboratorio Farmacéutico), como el o los investigadores, pueden dar inicio al estudio, desde su planeación hasta su terminación, donde la Institución tiene que guardar la documentación obtenida por parte del patrocinador como del o los investigadores por 15 años, además dar aviso a la Secretaría de Salud de la terminación del estudio, junto con un reporte estadístico dando los resultados.

CAPITULO V

## CAPITULO V

### INVESTIGACION FARMACOLOGICA

Para que un fármaco llegue al mercado con indicaciones terapéuticas específicas, debe pasar por tres etapas de investigación, en las que se reúne la información farmacocinética, farmacodinámica y reacciones adversas, que son necesarias para su aprobación y comercialización siendo estas: Investigación básica, Investigación preclínica e Investigación Clínica Farmacológica Aplicada. <sup>11,16</sup>

La Investigación Clínica a menudo se complementa con estudios experimentales basados en modelos biológicos (animales, microorganismos, cultivo de tejidos etc.), lo que permite extender las observaciones más allá de los límites impuestos por las normas éticas en seres humanos. En este complemento se puede investigar más ampliamente el funcionamiento de estructuras anatómicas normales, el uso de nuevos fármacos, la viabilidad de procedimientos quirúrgicos, el uso de prótesis, la historia natural de una enfermedad y mecanismo de acción de sustancias químicas. <sup>3,4</sup>

#### 5.1. Investigación Básica.

Es en esta etapa donde se descubre y se desarrolla la molécula. La mayor parte de la investigación en este contexto se realiza en los Laboratorios Farmacéuticos Transnacionales. Las sustancias químicas se investigan sistemáticamente, dependiendo del tipo de medicamento, utilizando sistemas de prueba bioquímicos, fisiológicos, conductuales y farmacológicos, en la búsqueda de sustancias que posean la actividad deseada. Estos Laboratorios hacen grandes inversiones para lograr que un fármaco con capacidad terapéutica pueda ser comercializado dando una nueva alternativa en cuanto al cuidado de la salud a los seres humanos. <sup>7</sup>

#### 5.2. Investigación Preclínica.

En esta fase se realizan estudios en animales determinando las acciones farmacológicas de la sustancia, su mecanismo de acción, la especificidad de su efecto y toxicidad, la cuál tiene como objetivos:

- a.- Determinar la toxicidad en el órgano blanco
- b.- Evaluar los efectos tóxicos
- c.- Encontrar la dosis máxima en la cuál no se observa ningún efecto tóxico y pueda ser utilizada en seres humanos para realizar pruebas de investigación clínica.



En esta etapa se va a determinar si el medicamento puede ser administrado en seres humanos, o si representa algún riesgo que debe ser considerado cuidadosamente. <sup>2,10,22</sup>

### 3.3. Investigación Clínica Farmacológica.

En esta etapa la investigación se enfoca en humanos sanos y enfermos para establecer la eficacia, tolerancia y biodisponibilidad del medicamento, la cuál se divide en cuatro fases de investigación (I,II,III y IV) que van a dar origen a una nueva alternativa terapéutica. <sup>7,14,10</sup>

#### 3.3.1 Fase I.

Es la administración por primera vez de un medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis única o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados. Se practica con la finalidad de poder valorar velocidad de absorción, grado de toxicidad en órganos y tejidos, concentración del fármaco en líquidos vitales y patrones de excreción, esto para establecer parámetros farmacológicos iniciales la cuál tiene como objetivos:

- Evaluación de seguridad.- Constituye una parte importante para el desarrollo de estudios en Investigación Clínica de fármacos como objetivo primario. Cuando hablamos de seguridad nos referimos a la tolerancia de la dosificación, frecuencia y la exposición de la duración del fármaco.
- Evaluación farmacocinética.- Establece los parámetros farmacocinéticos en humanos sanos. Es una parte importante para el desarrollo de todos los fármacos, y se encarga de investigar uno o más de los conceptos farmacológicos como: absorción, distribución, metabolismo y excreción.
- Evaluación del mecanismo de acción.- Los estudios de Investigación Clínica están diseñados para conocer el mecanismo de acción de un fármaco para poder ser comercializado, así como estudiar su interacción medicamentosa.
- Evaluación clínica farmacológica.- Estos estudios se encargan de evaluar nuevas rutas de administración, dosificación y formulación de un fármaco con la finalidad de tener diversas presentaciones en el mercado. <sup>16,10</sup>

### 5.3.2 Fase II.

Es la administración de un medicamento de investigación en pacientes enfermos, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños (pilotos), los cuáles se tienen en una Institución Hospitalaria ya que se les practica un monitoreo farmacocinético continuo, para determinar la eliminación del medicamento por el organismo, evitando efectos tóxicos, ya que se puede metabolizar diferente el medicamento en los pacientes sanos. los objetivos son:

- o Demostrar si el nuevo medicamento es eficaz para una o más indicaciones.
- o Realizar una estimación inicial de la relación riesgo/beneficio
- o Establecer la eficacia respecto a otros fármacos o métodos de tratamiento.
- o Valorar la reacción entre diferentes concentraciones del fármaco y sus efectos clínicos.

### 5.3.3 Fase III.

En esta fase se administra un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes donde se les realiza un control mensual por parte del investigador, reportándose en el expediente médico de la Institución, como en formas de reporte de casos, otorgados por parte del patrocinador. Esto permite llevar doble control donde se pueda valorar su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico. En estos casos es conveniente realizar estudios multicéntricos con el objetivo de comparar en forma controlada un nuevo fármaco con un placebo o con otros fármacos, para obtener una muestra representativa de pacientes en un periodo corto, con el fin de poder definir ventajas entre ambos medicamentos o contra placebo para evitar sesgo en la recopilación de resultados del estudio.<sup>3</sup>

Este tipo de estudio puede aplicarse a investigaciones en las que se desea:

- a) Evaluar la historia natural de una enfermedad.
- b) Conocer la proporción de individuos que mejoran en estudios terapéuticos.
- c) Analizar las reacciones secundarias en un tratamiento.
- d) Comparar la proporción de efectos en individuos expuestos y no expuestos.
- e) Calcular tasas de progresión.
- f) Calcular riesgo relativo y riesgo atribuible.

Para llevarse a cabo estos tipos de estudios se debe de contar con las siguientes condiciones:

- a) Un protocolo bien establecido.
- b) El seguimiento de los protocolos en cada centro es supervisado por el monitor de la empresa.
- c) Los investigadores y el monitor del Laboratorio Farmacéutico concuerdan con las demandas del protocolo, y los datos deben ser estandarizados en los centros en que se lleve a cabo la investigación.
- d) Las reacciones adversas deben definirse con el fin de que cualquier médico que utilice el medicamento pueda sopesar los riesgos y beneficios.
- e) Los protocolos deben incluir criterios para obtener evidencia estadística acerca de la eficacia y seguridad del medicamento.
- f) El protocolo no debe excluir modificaciones innovadoras para mejorar los ensayos clínicos.

Esta fase tiene la finalidad de lograr la aprobación del medicamento ante las agencias reguladoras como la Food Drug Administration en EUA y en México la Secretaría de Salud para que puedan extender el registro del nuevo medicamento y posteriormente venderlo a la población. <sup>27</sup>

#### 5.4. Fase IV.

Son estudios que se realizan después de que se concede el registro y autorización del fármaco para su venta por parte de la Secretaría de Salud, donde se tiene por objetivo tener mayor información sobre seguridad y eficacia del medicamento durante su empleo generalizado y prolongado, para identificar reacciones adversas que no se han reportado o registrado ya que no son muy frecuentes, así como, encontrar un nuevo efecto terapéutico del fármaco que ya se tenga validado. En esta fase el fabricante tiene la obligación de comunicar cualquier información nueva en relación a seguridad o eficacia. La agencia reguladora tienen la capacidad de suspender la licencia de venta del medicamento, siempre y cuando el nuevo producto no cumpla con los propósitos establecidos. <sup>14,16,17</sup>

Es en esta fase donde se obtienen mas datos de:

- 1) Reacciones adversas:
  - a) Aquellas que ocurren sólo después de utilizar el fármaco por tiempo prolongado
  - b) Efectos colaterales
- 2) Eficacia:
  - a) Obtención de datos comparativos con otro tipo de fármacos
  - b) Examen de las diferencias entre los pacientes que responden o no al tratamiento

### **3) Riesgo/beneficio:**

#### **a) Análisis del impacto causado en relación con los beneficios y costos del uso del fármaco.**

En esta fase se hacen estudios por parte del Laboratorio Farmacéutico con la finalidad de realizar mercadeo sin restricciones, donde se compara el medicamento con otro u otros que estén indicados para usarse en la misma enfermedad, con el objetivo de obtener artículos para publicación, siempre y cuando en estos se demuestren diferencias significativas entre los medicamentos que se están comparando tales como, presentar mejor efecto terapéutico, tolerancia, menos efectos adversos, con el fin de aumentar la venta del medicamento, dando mayor ingreso económico a la empresa. Si el medicamento no presenta alguna ventaja más de la que ya se conocen entonces no se publican en revistas ya que puede afectar la prescripción del fármaco dando poco margen de utilidad a la empresa. <sup>20,28</sup>

En todos los estudios de Investigación Farmacológica aplicada que son experimentales constan de tres Etapas:

- o Etapa inicial: Se obtienen datos iniciales previos al estudio con el fin de compararlos con las etapas subsecuentes.
- o Etapa de tratamiento: los pacientes inician con el tratamiento descrito en el protocolo para poder valorar el efecto del medicamento.
- o Etapa de seguimiento: Al final del tratamiento en ocasiones resulta conveniente continuar con la captura de datos con el objetivo de observar la evolución de los pacientes. (revisión de síntomas, curación). <sup>14,10</sup>

Además de las tres etapas se tiene que considerar conjuntamente los riesgos en la investigación, que es la probabilidad de que el sujeto en estudio sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, se tienen tres categorías:

#### **A) Investigación sin riesgo**

Estudios con técnicas o métodos de investigación documental, retrospectiva y aquellos en los que no se realiza alguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos como por ejemplo cuestionarios, entrevistas y revisión de expedientes clínicos. <sup>14,16,21</sup>

### B) Investigación con riesgo mínimo

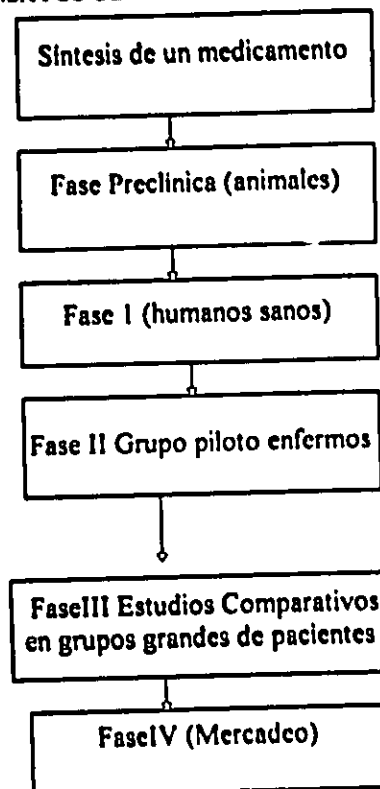
Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico, entre los que se consideran mediciones de las características de los sujetos, extracción de sangre, investigación con medicamentos ya autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

### C) Investigación con riesgo mayor

Aplicación de estudios radiológicos y con microondas, ensayos con nuevos medicamentos que todavía no están a la venta, debido a que son de investigación, y es donde se emplean métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y que tengan grupo control con placebo.<sup>1410</sup>

Para poder ofrecer un nuevo medicamento a la comunidad médica como otra opción terapéutica, se necesitan realizar estudios clínicos farmacológicos, los cuáles se conducen de acuerdo al siguiente proceso:

#### PROCESO PARA REALIZAR ENSAYOS CLINICOS DE INVESTIGACION FARMACOLOGICA



ESQUEMA N° 1 FUENTE <sup>20</sup>

CAPITULO VI

## CAPITULO VI

### METODO EN LA INVESTIGACION CLINICA FARMACOLOGICA (FASE III Y IV)

Se entiende por Investigación Clínica Farmacológica "La realización de estudios clínicos sobre la eficiencia y seguridad de medicamentos, con el fin de restaurar la salud del individuo en un padecimiento dado para lo cual se exige una metodología específica y actitud ética". Una vez ubicada nuestra área de interés y detalladas las consideraciones éticas implícitas, toca ahora incursionar en la metodología.<sup>13,15</sup>

En la Investigación Clínica Farmacológica, como en toda disciplina, se aplica el método científico, adaptándolo a su objeto de estudio. La herramienta necesaria en esta área de investigación se conoce como protocolo, el cual involucra directa y básicamente el método experimental, de forma que es posible moldearlo a una variedad de fenómenos. El protocolo contiene una serie de pasos bien definidos que pueden ser adaptados al tipo de estudio que se pretende seguir con un fármaco en una enfermedad específica, pero en todo el protocolo se consideran las mismas etapas. Así mismo, se implican pasos que no necesariamente pertenecen a la lógica experimental, que involucra una condición legal y empresarial.

El protocolo de investigación en Investigación Clínica Farmacológica se define como "El método de investigación clínica que asegura la lógica experimental para la obtención de datos, que permiten evaluar objetivamente las características terapéuticas y toxicológicas de un fármaco diseñado para prevenir, restaurar y/o estabilizar un padecimiento dado con el fin de incrementar la calidad de vida del paciente".<sup>18</sup>

El protocolo debe contener la información básica, el objetivo específico, descripción del diseño y organización del ensayo, es por ello que su utilidad en la investigación constituye una guía que facilita a los investigadores para realizar las observaciones y los experimentos de una forma ordenada, con la finalidad de recopilar datos que sean de utilidad para poder ser analizados con el fin de obtener conclusiones exactas de que el medicamento que se utilizó presenta ventajas nuevas sobre medicamentos ya existentes en el mercado, ofreciendo una opción más para el cuidado de la salud de la comunidad. Para poder realizarlo se necesita en primera instancia un personal calificado en materia de investigación clínica y farmacológica, ya que tienen la experiencia para elaborar el diseño del estudio.<sup>3,19</sup>

Una vez que la Industria Farmacéutica quiere realizar un estudio clínico farmacológico ya sea de fase III o IV en nuestro país, necesita contar con un protocolo estructurado, el cual es revisado por el gerente médico conjuntamente con el monitor clínico y el departamento de mercadotecnia de la empresa, con la finalidad de iniciar con la selección de investigadores que laboran en Instituciones Clínicas u Hospitalarias donde se pueda desarrollar la investigación clínica.<sup>14,24,27</sup>

Una vez definidos los investigadores participantes, se les entrega el protocolo para su revisión y aceptación, el cual una vez aceptado se tiene que someter al Comité de Ética de la Institución, donde se va a realizar el estudio clínico.<sup>20</sup>

El Comité de Ética es un grupo encargado de la evaluación de los proyectos el cuál es elige democráticamente y debe incluir investigadores activos de la institución, un representante de la administración y dos miembros ajenos. Además este Comité podrá invitar aparte a los miembros de la comunidad científica que juzgue necesario, para obtener una evaluación objetiva sobre una solicitud en particular. Los expertos que aceptan los nombramientos lo hacen con un conocimiento completo de la responsabilidad y el trabajo que ello representa, así como de la necesidad de proteger la confiabilidad de las solicitudes y las opiniones de las personas que lo revisan. El director del Comité será el responsable de obtener toda la información necesaria de cada proyecto, así como de enviarla a cada uno de los miembros, por lo menos con dos semanas de anticipación a la reunión en la que serán evaluados los protocolos, además él será el responsable de citar a los miembros y hacer el informe final para cada proyecto que se quiera realizar dentro de la Institución.<sup>19</sup>

Cada miembro del comité al cuál le fue asignado el protocolo para su evaluación, debe de emitir una evaluación por escrito en la cuál se incluye lo siguiente:

- o Descripción del proyecto.
- o Crítica del proyecto.
- o Valoración del personal que va a participar en el protocolo.
- o El sitio donde se realizará el proyecto.
- o El presupuesto que se necesita para realizar el estudio.
- o La importancia del problema de investigación y que los objetivos estén bien justificados
- o La novedad y originalidad del enfoque.
- o El entrenamiento, experiencia de cada investigador o investigadores que van a realizar el protocolo.
- o El tipo de diseño del protocolo y que método de análisis se va a utilizar.
- o Las facilidades del Servicio o de la Institución donde se va a realizar el proyecto.
- o Recomendación final del estudio.

Para poder dictaminar si el protocolo es aprobado, desaprobado o con aprobación diferida, este dictamen debe ser entregando al investigador de la Institución u Hospital para que la comunique posteriormente al Monitor del Laboratorio Farmacéutico.

**Aprobación:** Describe que el protocolo de investigación satisface los criterios del Comité en el aspecto científico, tiempo de duración y la cantidad de pacientes que se van a incluir por parte de la Institución u Hospital.<sup>19</sup>

**Desaprobación:** Describe que el protocolo no satisface los criterios del comité en sus aspectos científicos, también el comité puede recomendar su desaprobación cuando en el curso de la investigación se realicen procedimientos peligrosos no controlables o no éticos.



**Aprobación diferida:** Describe que la información que tiene el Comité no es la adecuada para definir su aprobación o desaprobarción, entonces se tiene que diferir hasta que cuente con la documentación que le falta al protocolo. <sup>19.23</sup>

En cuanto se tiene la aprobación del Comité de Ética por parte de la Institución, también se hace entrega al investigador de la carta de aceptación del departamento o área terapéutica donde se va a realizar el estudio clínico, conjuntamente se tiene que contar con la carta de conformidad por parte del investigador donde se hace responsable de llevar a cabo el estudio de acuerdo como está indicado en el protocolo.

El Laboratorio Farmacéutico cuando ya cuenta con las cartas de la Institución así como la aceptación del investigador responsable, la entrega al Monitor Clínico de la Empresa encargado de este proyecto, para que prepare la documentación requerida por la Secretaría de Salud y pueda ser aprobado el estudio en México, mediante la presentación de la siguiente documentación:

- o Solicitud por escrito por parte del Laboratorio Farmacéutico
- o Información Básica Farmacológica y preclínica del producto
- o Protocolo de investigación
- o Carta del Comité de Ética por parte de la(s) Institución(es)
- o Carta de aceptación del área o departamento donde se va a practicar el estudio
- o Curriculum Vitae del investigador
- o Curriculum Vitae del Monitor Clínico
- o Carta de consentimiento informado para el paciente
- o Carta de responsiva por parte del Laboratorio Farmacéutico del Monitor Clínico, Gerente de Área Terapéutica y Director Médico. <sup>19.20</sup>

Una vez recopilados los documentos se entregan al Área de Registros de medicamentos de la Empresa, quienes son los responsables de someter a dictamen ante la Secretaría de Salud.

#### **6.1. LOGICA EXPERIMENTAL PARA LA PRESENTACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION ANTE LA SECRETARIA DE SALUD.**

Los puntos que se requieren para realizarlo son:

- o Tener un título del protocolo (objeto de estudio)
- o El tipo de estudio que se va a utilizar
- o Introducción, antecedentes
- o Objetivo
- o Diseño
- o Procedimiento

- Eventos adversos
- Seguridad terapéutica
- Métodos de medición del medicamento en los pacientes
- Violadores del protocolo y Dropouts
- Control del cumplimiento
- Monitoreo del estudio
- Obligaciones regulatorias de los investigadores
- Firmas de los investigadores
- Firmas de los patrocinadores
- Referencias bibliográficas

**Título:** Debe ser claro y preciso. En él se debe describir brevemente el estudio a conducir, incluyendo el tratamiento con medicamentos, la condición a estudiar y el diseño del estudio.

**Tipo o diseño de estudio:** Describe la forma que se va a llevar a cabo la investigación como por ejemplo: Estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, comparación de grupos paralelos etc.

**Directorio:** Aquí se especifica el nombre del Laboratorio Farmacéutico que lo va a realizar proporcionando dirección, teléfono y ciudad, también se incluye el nombre del Director Médico, el nombre de los investigadores, el nombre del Monitor Clínico, el tipo de mediciones que se van a utilizar con los pacientes para valorar la eficacia y tolerancia de los medicamentos.

**Estadística:** Se describe el tipo de análisis estadístico que se va a utilizar para la interpretación de los resultados obtenidos durante el estudio.

**Introducción:** Aquí se mencionan los tipos de estudio que se han realizado, utilizando un medicamento que se encuentra en el mercado con indicaciones terapéuticas definidas con el cuál se va a comparar con el nuevo medicamento, describiendo donde se sintetizó y se desarrollo, y estableciendo las propiedades del medicamento tales como biodisponibilidad y bioequivalencia. <sup>1,2,10</sup>

**Antecedentes:** Se establece el marco de referencia que permite ubicar el estudio con la finalidad de describir el o los objetivos y la justificación del estudio. Además los antecedentes deberán incluir una revisión de la literatura actualizada y selectiva, con relevancia directa para el problema de investigación planteado.

**Objetivo:** Se define y establece clara y específicamente que es lo que el estudio pretende lograr. De esta forma se puede establecer el punto de referencia para las conclusiones que se

esperan obtener con el Estudio Clínico.

**Diseño del estudio:** Se expresa el modelo o diseño que va a utilizar para realizar la investigación clínica.

**Población de pacientes:** Se especifica el número de pacientes que se van a estudiar dando un mínimo y un máximo, indicando también en que Hospital u Hospitales se va a realizar el estudio de investigación.

**Criterios de inclusión:** Son todas aquellas características del paciente que lo hacen elegible para el estudio como peso, edad, sexo, estatura, raza etc.

**Criterios de exclusión:** Son todas aquellas características del paciente que de estar presentes lo excluyen para entrar al protocolo como embarazo, residencia en otra ciudad, estado nutricional etc.

**Duración del tratamiento:** Indica el tiempo de tratamiento que van a utilizar los pacientes hasta finalizar el estudio, si el paciente no mejoró con el tratamiento se tomará como un paciente sin respuesta y el investigador decidirá el manejo posterior para el paciente.

**Medicamento, dosis y almacenaje:** Indica el nombre o nombres de los medicamentos que se van a utilizar especificando la dosis que se va a utilizar, el número de tabletas que reciben de cada medicamento y como lo deben tomar durante el estudio. Los empaques del medicamento o medicamentos serán claramente etiquetados con el número del estudio, las iniciales del paciente y a quien hablar en caso de alguna emergencia.<sup>18,20</sup>

**Régimen de dosis:** Se define en forma aleatoria el grupo o grupos de pacientes a quienes se les suministra el o los medicamentos en estudio.

**Almacenaje:** Se explica que los envases secundarios de los medicamentos son almacenados en el Hospital u Hospitales en un lugar seguro a temperatura indicada por el fabricante y solo tendrá acceso a ellos el investigador y sus colaboradores.

#### **Medicación concomitante y de sostén:**

1.-**Medicamentos no permitidos:** durante el estudio no se utilizará ningún medicamento de sostén para las molestias que presente el paciente durante el estudio.

2.-**Medicamentos permitidos:** Se detalla que sólo se permitirá medicación concomitante si ello es indispensable debido a una enfermedad interrecurrente, aguda o crónica y se tendrá que poner en el expediente el nombre genérico, dosis y marca del fabricante.

**Programa del estudio:** Se describen los procedimientos y pruebas que se realizarán en cada

visita del paciente, durante el tiempo del estudio tales como: análisis de laboratorio, distribución del medicamento, reporte de eventos adversos, etc.

**Examen físico/Historia clínica:** Documento donde se recolectan los datos generales y patológicos necesarios del paciente para su inclusión al estudio de investigación.

**Entrega del medicamento e instrucciones:** Aquí el investigador debe entregar al paciente el medicamento y explicar como debe ser administrado, así como solicitarle al paciente que tiene que regresar el medicamento sobrante al final del estudio.<sup>18</sup>

**Eventos adversos:** cada paciente deberá ser seguido cuidadosamente por el investigador por si hubiera algún evento adverso para reportar a las instancias pertinentes, Laboratorio Farmacéutico, Comité de Ética Institucional, y Departamento de Farmacovigilancia de la Secretaría de Salud.

**Eficacia:** Se refiere a la respuesta favorable o no favorable que presenta un paciente mediante el suministro de algún medicamento durante el estudio clínico, así como alguna remisión de los síntomas ocasionados por la enfermedad durante el estudio.

**Tolerancia:** Son los criterios para determinar eventos adversos que ocurran durante el curso del estudio clínico.

**Métodos de medición:** Indica el tipo de estudios con el que el paciente va a ser valorado como por ejemplo endoscopia, medición de presión arterial, etc, de acuerdo a la patología que se está estudiando, para valorar si existe remisión de los signos y/o síntomas en forma parcial o completa.

**Violadores del protocolo:** Se mencionan los puntos considerados por el patrocinador (Laboratorio Farmacéutico) a seguir por los investigadores durante el estudio, con la finalidad de poder excluir a los pacientes del estudio por falta de cumplimiento terapéutico, falta de asistencia a su visita programada, y no tomar el medicamento como se le indicó etc, estos pacientes no son valorables y tienen que ser reemplazados por nuevos pacientes.<sup>19</sup>

**Dropouts:** Se consideran cuando los pacientes se salen antes del término del estudio por la presencia de un evento adverso relacionado con el medicamento, o cuando se observa una falta de respuesta al medicamento por el investigador.

Si se presenta un violador de protocolo o un dropout el investigador tiene que notificar al Monitor Clínico del Laboratorio Farmacéutico y registrarlo tanto en el expediente del paciente como en las formas de reporte de casos para la empresa patrocinadora.

**Control de cumplimiento:** Aquí el investigador revisa al paciente en cuanto a la entrega del medicamento y debe ser contabilizada y anotada, con la finalidad de verificar el apego del paciente al tratamiento.

**Monitoreo del estudio:** Se explica al investigador de como el patrocinador le estará realizando visitas en forma periódica, para revisar los expedientes y las formas de reporte de casos, con el objetivo de que concuerden ambas y de corregir en caso de alguna desviación para garantizar una buena calidad de los resultados obtenidos en el estudio de investigación.<sup>20</sup>

#### **Obligaciones regulatorias de los investigadores:**

##### **a) Consentimiento informado**

El consentimiento informado de cada paciente/sujeto se obtendrá antes de iniciar cualquier procedimiento del estudio de acuerdo a la declaración intitulada "Requerimientos para el Consentimiento Informado". Una copia del consentimiento informado se debe entregar a cada paciente/sujeto y se debe conservar una copia firmada en los registros del estudio del investigador.

El Laboratorio Farmacéutico que este realizando el estudio pagará una compensación por cualquier costo adicional y/o lesiones causadas a un paciente atribuible a su participación en el estudio.<sup>19</sup>

La "Declaración de Helsinki" recomienda que se obtenga el consentimiento de cada paciente/sujeto potencial en estudios de investigación biomédica después de que el médico le explique al individuo los objetivos, métodos, beneficios anticipados y riesgos potenciales del mismo y las molestias que pueda ocasionar. También se le debe informar al paciente/sujeto potencial de su derecho a no participar o retirarse del estudio en cualquier momento. Si el paciente/sujeto está en una relación dependiente al doctor o da su consentimiento bajo coacción, el consentimiento informado se debe obtener por un médico independiente.<sup>16</sup>

Si el paciente/sujeto es incompetente legalmente (por ejemplo, un menor o un incompetente mental), se debe obtener el consentimiento informado de los padres, tutor legal o representante legal de acuerdo a la ley del país en el que se va a realizar el estudio. Al firmar este protocolo, el investigador está de acuerdo en conducir el estudio de conformidad a la "Declaración de Helsinki".

**b) Notificación:** Es donde el investigador informa al paciente o pacientes de participar en el estudio clínico y el tipo de mediciones que se les practicarán y la finalidad de este.

##### **c) Comité de Ética:**

Todos los protocolos y las formas de consentimiento informado del paciente/sujeto deben tener la aprobación de un comité constituido adecuadamente o de los comités responsables de aprobar los estudios clínicos. La forma/carta de aprobación firmada y por escrito debe contener la aprobación del investigador responsable, el protocolo (identificando el título del protocolo, y del consentimiento informado del paciente/sujeto).

Adicionalmente, dicho(s) comité (s) deben revisar los anuncios utilizados para reclutar pacientes/sujetos. El Patrocinador no enviará suministros clínicos hasta que haya recibido la aprobación firmada por escrito de dicho comité (s).<sup>19,22</sup>

**d) Recolección y protección de datos:** El investigador deberá mantener de forma separada el registro de cada paciente, el cual debe de tener número del paciente, fechas de las visitas, detalles de todos los exámenes que se le apliquen etc. con el propósito de proteger el nombre de los pacientes involucrado en el estudio.

**e) Seguro:** El investigador debe informar al o los pacientes de que estará asegurado durante el estudio y no debe consultar a otro médico para algún medicamento sin obtener la aprobación del investigador.

**f) Información confidencial:** El o los investigadores deben de guardar en forma segura la documentación proporcionada por la empresa patrocinadora como: la monografía del producto, y medicamento que se les suministre.

**g) Documentos:** El investigador debe de guardar por un periodo de 15 años una vez que finalice cualquier estudio una copia firmada del protocolo, las copias de los reportes de caso, las formas del consentimiento informado, curriculum vitae de cada coinvestigador, copias de toda la correspondencia del patrocinador y copia del control de medicamento (entradas y salidas).<sup>20,21</sup>

#### **Publicación:**

El patrocinador reconoce la importancia de comunicar los datos de la investigación al médico y por tanto motiva su publicación en las revistas científicas de prestigio y en seminarios o conferencias.

El investigador y el o los representante (s) del patrocinador deberán intercambiar y comentar cualquier resultado de las investigaciones médicas con productos del patrocinador antes de la publicación. Se deberá dar la atención debida a los intereses legítimos del patrocinador, como por ejemplo, obtener la protección óptima de la patente, coordinar y conservar el registro de propiedad ante las autoridades sanitarias, coordinación con otros estudios en curso en el mismo campo y la protección de los datos confidenciales e información.

Los comentarios del patrocinador se deberán entregar sin retraso indebido. Si no se aceptan, el autor responsable del manuscrito y el o los representante (s) del patrocinador se deberán reunir rápidamente para comentar a profundidad las discordancias y tratar de acordar mutuamente el texto final y/o eliminar la publicación.

El procedimiento anterior también aplica para la información de los estudios suspendidos prematuramente y otros no terminados.

El equipo investigador no debe mostrar los resultados de las investigaciones a terceros fuera del procedimiento de publicación según se establece anteriormente.

El patrocinador desaprueba la publicación de datos de un sólo centro en un estudio multicéntrico según diseño en el que se utilizan los datos de todos estos. En todos los casos,

no se considerará ninguna publicación hasta que todos los pacientes/sujetos en todos los centros hayan terminado el estudio<sup>20,21</sup>

**Firmas de los investigadores:** Aquí todos los investigadores deben firmar protocolo después de haber aceptado participar en el estudio y cumplir con los requisitos tal cual se mencionan.

**Firmas del patrocinador:** Aquí el patrocinador debe firmar el protocolo que esta de acuerdo con iniciar el estudio con los investigadores seleccionados y se compromete a dar toda la ayuda necesaria para que se realice el estudio.

**Referencias bibliográficas.** Acotaciones de publicaciones referentes a estudios previos relacionados con el estudio clínico.

Dentro de las Industrias Farmacéuticas la elaboración de un protocolo de Investigación Clínica es compleja e importante desde su planeación, elaboración y supervisión del desarrollo del estudio por parte de los Monitores Clínicos hacia los investigadores participantes.

El monitoreo clínico es estratégico en el desarrollo de una investigación, ya que de su actividad depende que el procedimiento especificado en el protocolo se realice de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas y al procedimiento estándar de operación (reglamento interno de empresa) lo que conlleva una recolección objetiva y confiable de datos. Por estas razones en su desempeño laboral el monitor clínico debe estar capacitado e informado sobre todos los aspectos concernientes al estudio clínico a desarrollar.<sup>13,20</sup>

CAPITULO VII



## **CAPITULO VII**

### **EL MONITOREO CLINICO COMO UNA ESPECIALIDAD**

**El monitor clínico es la persona que se encarga de planear, observar, conducir, y procesar los datos para cualquier estudio de investigación clínica que se realice dentro de la Industria Farmacéutica.** <sup>20</sup>

Las actividades del Monitor Clínico son múltiples y flexibles, de forma que, además de supervisar y controlar, tiene que abocarse a la solución de problemas sujetos a corrección, retroalimentación y finalización del estudio. Sin embargo, estas actividades pueden centrarse en cinco aspectos operables que involucran, para cada uno, tanto información como función. <sup>11,20</sup>

#### **7.1. CONOCIMIENTO SOBRE EL OBJETO DE ESTUDIO Y LOGICA EXPERIMENTAL**

Los Monitores Clínicos deben estar debidamente entrenados, capacitados y contar con el conocimiento científico de la Investigación Clínica farmacológica y estadística, necesarios para realizar el estudio, además de poseer conocimiento amplio y detallado del (los) fármaco (s) bajo investigación, protocolo a desarrollar, así como, de los formatos de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que haya de proporcionarse a los investigadores y a su vez a los pacientes que van a participar en el estudio. <sup>11,20</sup>

El Laboratorio Farmacéutico deberá garantizar que los estudios sean debidamente monitoreados, determinar el alcance apropiado y la naturaleza del monitoreo. La determinación de la naturaleza y el alcance del monitoreo deberá apoyarse en consideraciones tales como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, introducción de códigos, magnitud, estadística y puntos terminales del estudio. El conocimiento y utilidad de las diferentes pruebas estadísticas que se utilizan de acuerdo al diseño que servirán para obtener información confiable y verdadera de los datos obtenidos durante el estudio clínico. <sup>19,21</sup>

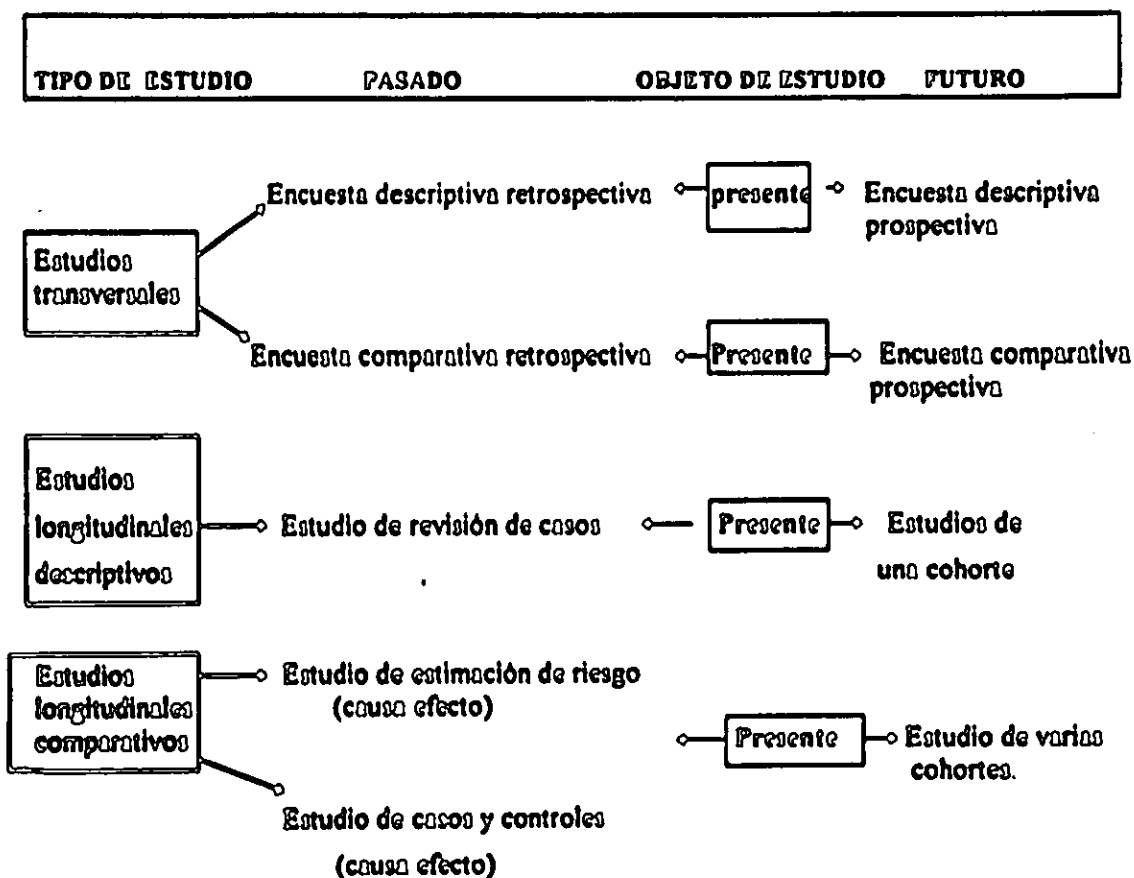
#### **7.2. DISEÑO EXPERIMENTAL Y ESTADISTICA**

Dentro de los estudios de investigación se necesita tener claro el diseño que se va a realizar, donde se toman en cuenta los elementos por estudiarse (sujetos), criterios de inclusión y de eliminación(exclusión), la forma de como obtener los elementos (muestreo) y estructura de la investigación, la cuál puede ser experimental u observacional, prospectiva o retrospectiva, longitudinal o transversal, descriptiva o comparativa. <sup>20</sup>

El conocimiento del diseño del estudio, es otro factor importante donde el Monitor Clínico debe estar capacitado para verificar el instrumento de medición, que son las formas de reporte de

casos (CRF's), el cuál contiene información específica de lo que se requiere medir, de acuerdo al protocolo en los sujetos que participarán en el estudio, suministrándoles el o los fármacos del ensayo.

### 7.2.1 CLASIFICACION DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES



ESQUEMA N° 2 FUENTE<sup>10</sup>

## **7.2.2 ESTUDIOS TRANSVERSALES**

Son estudios diseñados para conocer la distribución en una población, de eventos como enfermedad, muerte etc. los cuales se dividen en:

### **1. ENCUESTAS**

Los parámetros de interés en toda la población proviene de un reducido número de individuos de la población llamado muestra que se clasifican en:

**1.1. ENCUESTAS DESCRIPTIVA RETROSPECTIVA.-** Son encuestas que, si bien se realizan hoy, en el presente, son el resultado de un proceso que se gestó en el pasado.<sup>16</sup>

#### **CARACTERISTICAS DE ENCUESTA RETROSPECTIVA**

##### **Favorables:**

- o Sencillez
- o Rapidez de ejecución
- o Bajo costo

##### **Desfavorables**

- o Estos estudios se basan en información obtenida en el pasado, por lo cuál la validez de la información pueden no ser adecuados.

**1.2. ENCUESTAS DESCRIPTIVAS PROSPECTIVAS.-** Son encuestas en que se sigue a una población en el tiempo, hacia el futuro.

#### **CARACTERISTICA DE ENCUESTA PROSPECTIVA**

##### **Favorables:**

- o Permiten seleccionar las variables de estudio.
- o aseguran la representatividad de la muestra.
- o Estandarizan las mediciones.

##### **Desfavorables:**

- o Su diseño y conducción es de costo elevado que las encuestas retrospectivas.
- o El tiempo que requiere su realización es mayor.

**1.3. ENCUESTAS COMPARATIVAS RETROSPECTIVAS.-** Son encuestas comparativas que , si bien se realizan hoy, en el presente son el resultado de un proceso que se gestó en el pasado.

**CARACTERISTICAS DE ENCUESTA COMPARATIVA RETROSPECTIVA:**

**Favorables:**

- o Permite igualar atributos entre los miembros de las muestras por comparar
- o El diseño y la ejecución del estudio tiene un bajo costo

**Desfavorables:**

- o Se basa en estudios pasados con un objetivo diferente al de la investigación que se propone, por lo que la representatividad de la muestra y la validez de la información no son buenas.
- o No permite hacer estudios que eliminen la subjetividad (estudio ciego)

**1.4. ENCUESTAS COMPARATIVAS PROSPECTIVAS.-** Son encuestas en que se sigue a una población en el tiempo, hacia el futuro. <sup>16</sup>

**CARACTERISTICAS DE ENCUESTA COMPARATIVA PROSPECTIVA**

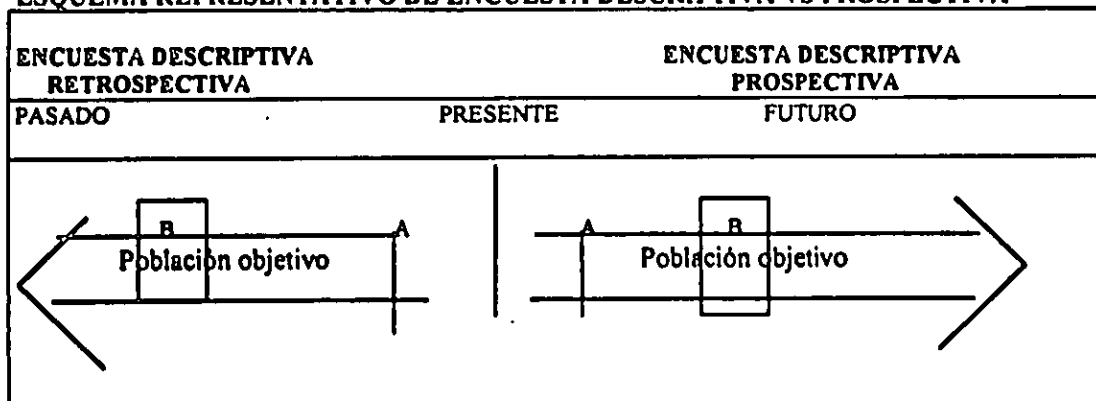
**Favorables:**

- o Permite controlar factores de confusión así como igualar atributos entre los miembros de la muestra a comparar.
- o Permite efectuar mediciones que eliminen la subjetividad(ciego)

**Desfavorables:**

- o Su diseño y conducción es de elevado costo.
- o Su realización requiere mas tiempo que el estudio retrospectivo

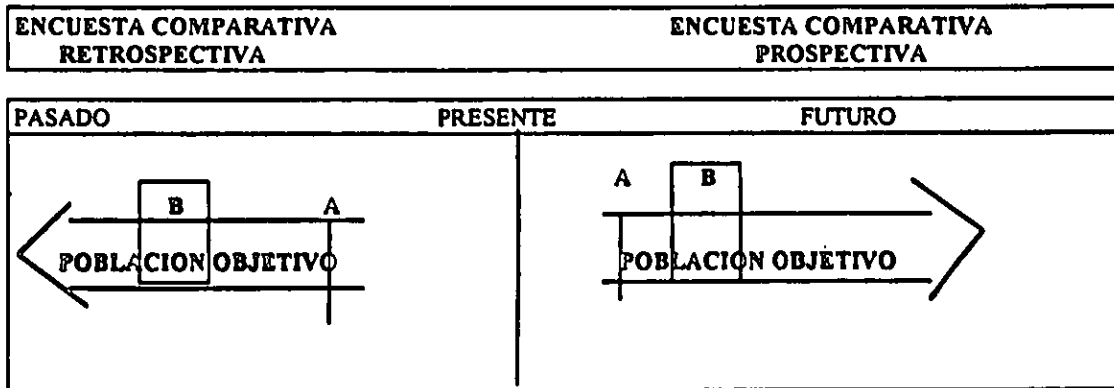
**ESQUEMA REPRESENTATIVO DE ENCUESTA DESCRIPTIVA VS PROSPECTIVA**



A: Encuesta instantánea en el momento  
 B: Encuesta en el periodo B

**ESQUEMA N° 3 FUENTE<sup>16</sup>**

**ESQUEMA REPRESENTATIVO DE ENCUESTA COMPARATIVA RETROSPECTIVA VS PROSPECTIVA**



- A: Encuesta instantánea en el momento
- B: Encuesta en el periodo B

**ESQUEMA N°4 FUENTE<sup>10</sup>**

**2. CENSOS**

La información que interesa se obtiene de los individuos que forman la muestra o la población una sola vez.

### 7.2.3 ESTUDIOS LONGITUDINALES

Se realizan en un mismo individuo las mismas mediciones en dos o mas ocasiones durante un periodo determinado.<sup>16,18</sup>

Se clasifican en:

**1. ESTUDIOS DESCRIPTIVOS.** - Son estudios orientados a investigar problemas mas objetivos que no pueden resolverse con estudios transversales<sup>18</sup>

#### ESTUDIOS LONGITUDINALES DESCRIPTIVOS

PASADO	PRESENTE	FUTURO
ESTUDIO DE REVISION DE CASOS	ESTUDIO DE UNA COHORTE	
<u>Dirección del análisis</u> de la evolución del fenómeno	<u>Dirección del análisis</u> de la evolución del fenómeno	

#### ESQUEMA Nº9 FUENTE<sup>18</sup>

**1.1 ESTUDIO DE REVISION DE CASOS.** - Tienen como objetivo conocer la evolución de un fenómeno en el pasado.

Para realizarlo se necesita lo siguiente:

- o Concluir el diseño del estudio
- o Identificar a la población y obtener un grupo para aplicar el estudio
- o Localizar la información en expedientes clínicos, radiografías etc.
- o Obtener información de otros estudios que se realizaron antes
- o Verificar las variables de interés en las fuentes de información
- o Estudiar la evolución de las características de interés en los registros de información
- o Comparar las variables que se tienen en el estudio con los ya realizados
- o Obtener conclusiones

#### CARACTERISTICAS GENERALES:

**Favorables:**

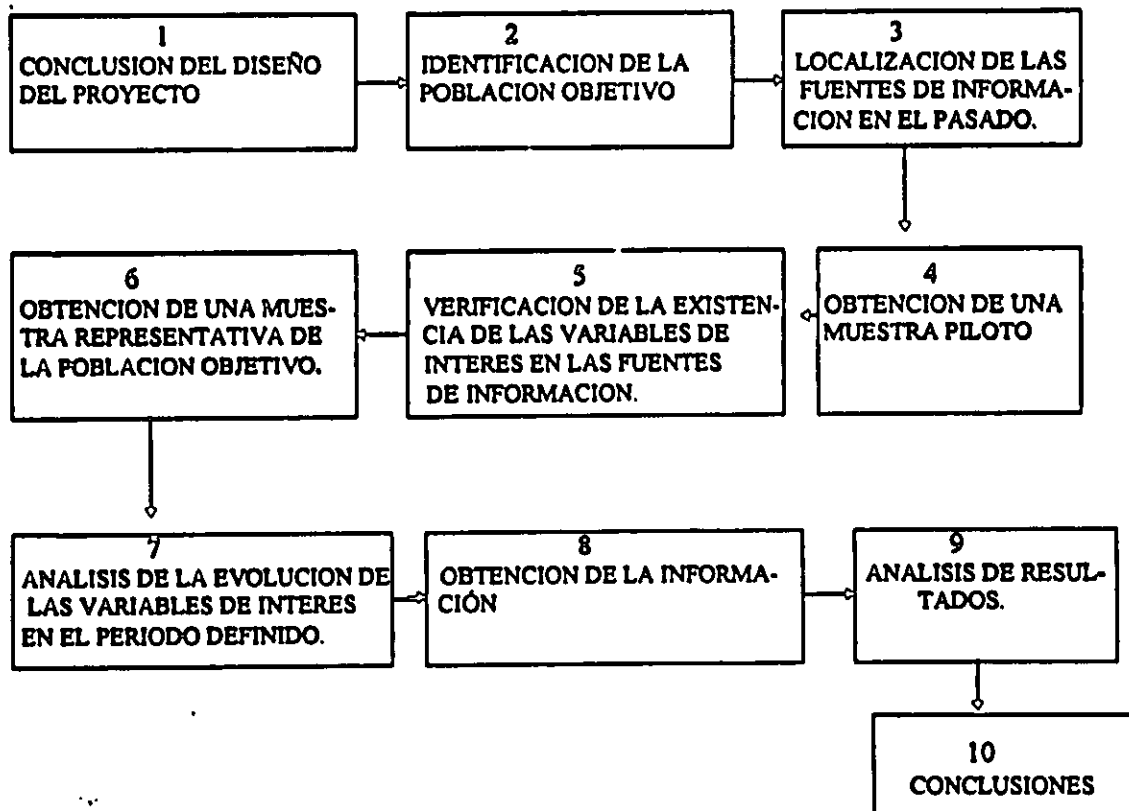
- o Por su diseño en general es económico y de ejecución rápida.

- Tiene utilidad para sentar bases de estudios prospectivos y comparativos.

**Desfavorables:**

- El estudio se basa en análisis obtenidos en el pasado con un objetivo diferente al de la investigación propuesta.
- No existe estandarización de las medidas realizadas.
- La representatividad de la muestra en general no es buena.
- La validación del estudio es difícil.
- No se pueden realizar comparaciones válidas con otras poblaciones

**ESQUEMA DE UN ESTUDIO DE REVISION DE CASOS**



ESQUEMA N°6 FUENTE <sup>10</sup>

**1.2 ESTUDIO DE COHORTE.-** Se realizan en un grupo de individuos con algunas características en común(edad, tratamientos, etc.), con el fin de conocer su evolución en el futuro.

Para realizar este tipo de estudios es necesario lo siguiente:

- o Concluir el diseño del proyecto
- o Identificar la población objetivo
- o Elaborar los instrumentos que se van a utilizar como captación de información ( cuestionarios) o los procedimientos que van a dar la información (como radiografías)
- o Obtener una muestra representativa de la población para el estudio
- o Realizar las mediciones necesarias para la captación de información y análisis estadístico

#### **CARACTERISTICAS GENERALES:**

##### **Favorables:**

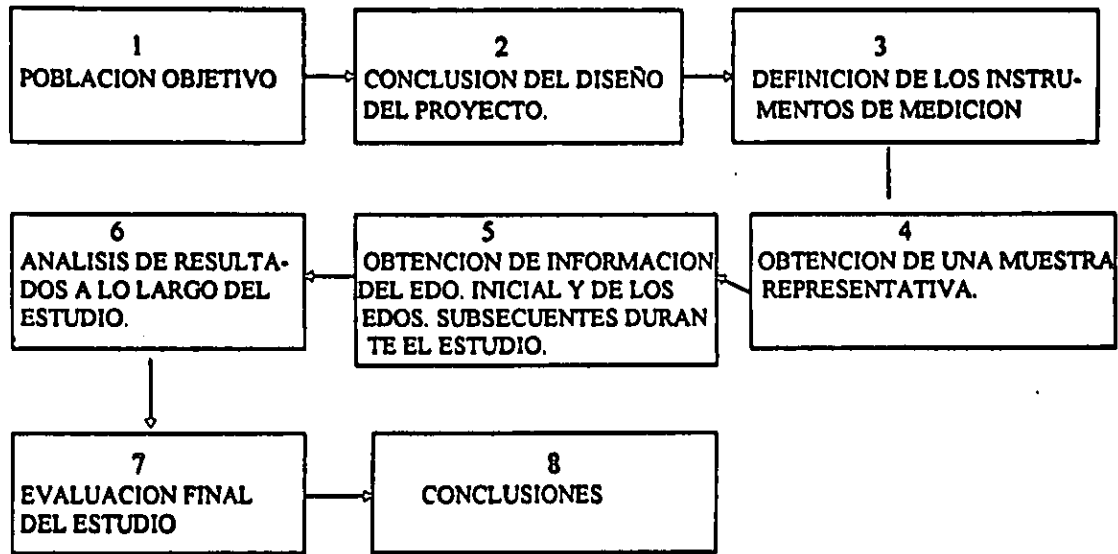
- o Permite obtener una buena representatividad de la población objetivo
- o Permite efectuar las mediciones con criterios uniformes
- o Permite flexibilidad en las variables en forma sistemática.

##### **Desfavorables:**

- o Es un estudio de larga duración, alto costo y diseño muy elaborable
- o Se necesita la inclusión de muchos individuos para el estudio ya que se pierden durante este.
- o Pueden existir alteraciones en el comportamiento de los individuos debido al seguimiento.



### ESQUEMA DE UN ESTUDIO DE UNA COHORTE



ESQUEMA Nº 7 FUENTE <sup>10</sup>

### 1.3. ESTUDIO DE VARIAS COHORTES

El estudio de varias cohortes es un estudio longitudinal y comparativo que tiene como objetivo estudiar prospectivamente dos o más poblaciones de individuos con alguna característica común como la edad, sexo etc. siguiendo su evolución hacia el futuro con la finalidad de poder comparar características. <sup>16</sup>

El diseño del estudio debe tener lo siguiente:

- Concluir el diseño del estudio
- Definir la población objetivo y obtener una muestra representativa
- Elaborar los instrumentos con los cuáles se van a capturar los datos y analizarlos cuantas veces se capte información
- Hacer reporte de conclusiones durante el estudio
- Tener las conclusiones finales al término del estudio

## **CARACTERISTICAS GENERALES:**

### **Favorables:**

- Permite establecer la máxima incidencia de causalidad no experimental
- Permite un control de calidad en las mediciones de las variables del estudio
- Se puede comparar de una manera exacta los resultados obtenidos con las demás poblaciones utilizadas en el estudio
- Tener una validación de la información

### **Desfavorables:**

- Son estudios que se realizan por periodos largos
- Se necesita un numero grande de pacientes para estudios sobre causalidad de efectos
- Pueden existir modificaciones en el comportamiento de los pacientes durante el estudio debido al seguimiento

**1.4 ESTUDIO CLINICO EXPERIMENTAL.-** Son estudios encaminados a conocer la etiología y la historia natural de una enfermedad, así como seleccionar e implementar los mejores tratamientos apoyándose en las fases farmacológicas para realizar estudios de investigación.<sup>10,10</sup>

Para efectuarlo se necesita lo siguiente:

- Tener el protocolo terminado
- Definir a la población que va a participar en el estudio
- Definir el o los tratamientos que se van a utilizar
- Definir el diseño del estudio
- Formar los grupos del estudio para aplicar el o los medicamentos a utilizar
- Asignar aleatoriamente los tratamientos
- Hacer la evaluación final del estudio
- Obtener las conclusiones
- Ver si se pueden publicar los resultados del estudio dentro de revistas especializadas.

## **CARACTERISTICAS GENERALES:**

### **Favorables:**

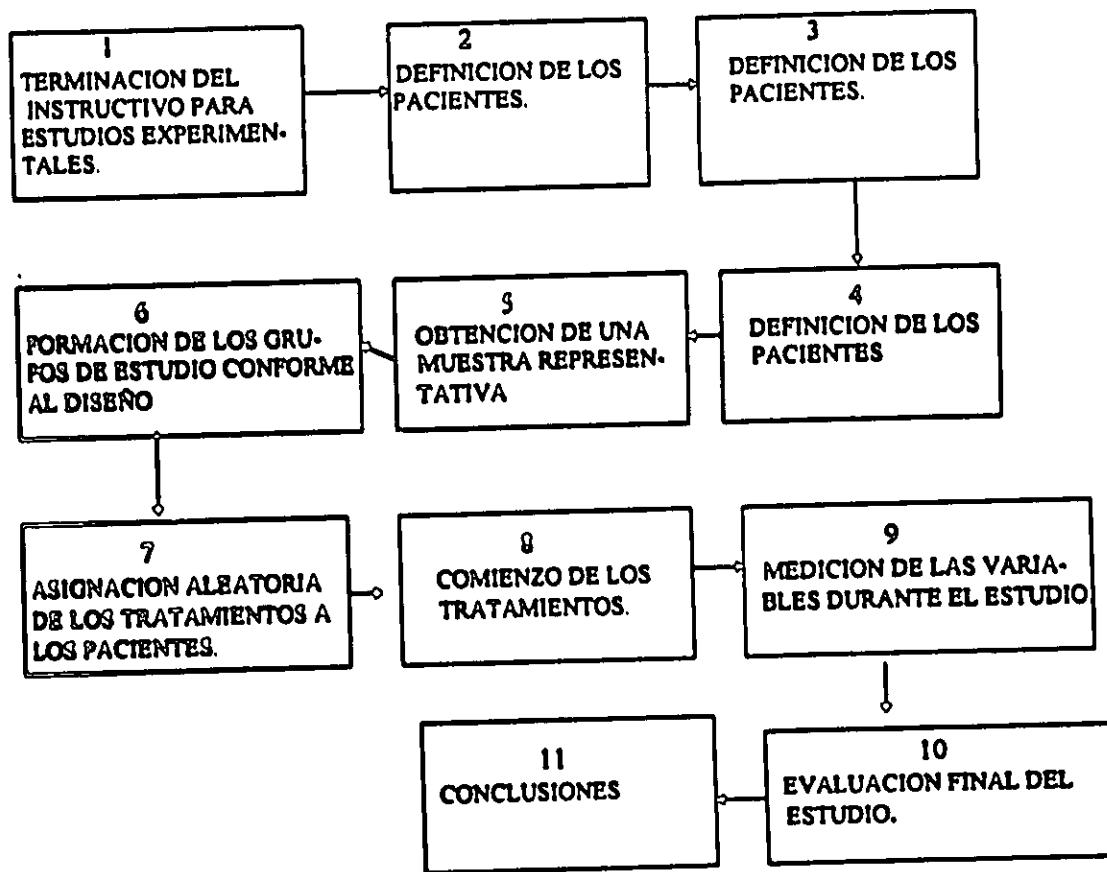
- Se eligen libremente las variables del factor a estudiar
- Se asignan aleatoriamente los tratamientos para los pacientes
- Se obtiene información acerca de los beneficios y riesgos potenciales de dichos factores.
- Se puede mantener un control de calidad en la medición de las variables del estudio
- Se ejerce máximo control de los factores de confusión (aleatorización, doble ciego, placebo, tamaño de la muestra etc.)
- Hay validez en la información y las pruebas estadísticas

### **Desfavorables:**

- Larga duración, costo elevado y muy elaborados

- o Mayor probabilidad de que se presenten problemas éticos
- o Puede existir modificaciones en el comportamiento de los individuos debido al seguimiento.

### REPRESENTACION DE UN ESTUDIO CLINICO EXPERIMENTAL



ESQUEMA Nº 8 FUENTE 10

Dentro del diseño de los estudios de investigación experimental deben establecerse los procedimientos para procurar la comparación de los grupos, evitar los sesgos psicológicos y de medición, para esto se cuenta con estudios no controlados y estudios controlados, los cuales tienen el objetivo de acortar el tiempo del estudio siempre y cuando estos sean por periodos de mas de un año, el número de pacientes de acuerdo al padecimiento que se pretenda estudiar, son aplicables en las fases III y IV. Debido a que se necesitan obtener datos significativos relevantes de seguridad y tolerancia del medicamento. En las fases I, II no se utilizan estos métodos por que se emplean grupos pilotos para valorar y determinar si el fármaco es seguro y no tóxico en seres humanos.<sup>11,13</sup>

#### 1.4.1 ESTUDIOS NO CONTROLADOS

Se clasifican en:

- Estudios abiertos: En este tipo de estudio no se usa ciego, es decir que tanto el investigador como el paciente saben que medicamento están tomando durante el tratamiento donde se desea analizar su efecto con el curso natural de la enfermedad en personas que no han recibido tratamiento.<sup>10</sup>
- Estudios abiertos comparativos: Estos estudios se realizan con dos o mas poblaciones de pacientes, en el cuál a un grupo de personas se les da el fármaco en estudio del patrocinador y a la otra población se le da otro medicamento que está indicado para la misma enfermedad con la finalidad de tener argumentos para justificar o no la tolerancia y eficacia de uno con respecto al otro.

#### 1.4.2 ESTUDIOS CONTROLADOS:

Se utilizan estudios ciegos los cuales sirven para validar la investigación.

El término ciego se refiere a la carencia de conocimientos de la identidad del tratamiento del estudio, ya que los investigadores y los Monitores Clínicos se encargan de guardar durante el estudio clínico la identidad de la medicamento, con el objetivo de disminuir el sesgo o desviación que puede ocurrir dentro del estudio, cuando están siendo evaluados los pacientes durante el tratamiento.<sup>10</sup>

Se cuentan con tres tipos o clases de estudios ciegos que sirven para realizar una Investigación Clínica, se utilizan para no sesgar los resultados:

- Ciego sencillo: En este tipo de estudio solo el investigador sabe si le esta dando al paciente placebo o medicamento con la finalidad de verificar si el medicamento es seguro y eficaz en el tratamiento de la enfermedad.

- **Doble ciego:** En este tipo de estudio ni el paciente e investigador saben con certeza que tratamiento esta recibiendo el paciente, y están diseñados para tener una mejor base de datos sobre eficacia y tolerancia del medicamento durante el estudio clínico, siendo más complicado manejar esta clase de estudio que el sencillo y el abierto.
- **Triple ciego:** En este tipo de estudios se divide en dos fases la investigación, donde la primera parte se utiliza el método de ciego sencillo y después el de doble ciego, siendo un estudio muy complicado pero con mayor eficacia para saber la tolerancia, seguridad y eficacia de un medicamento.<sup>16,10</sup>

### **1.5 ESTUDIOS MULTICENTRICOS**

Son estudios donde participan dos o más centros que van a realizar el estudio clínico con diferentes grupos de investigadores para obtener información confiable y verídica sobre su efecto terapéutico, reacciones adversas.<sup>10</sup>

Estos estudios se realizan cuando se requiere:

- Contar con muchos pacientes de una enfermedad cuya prevalencia es baja
- Cuando se cuenta con un tiempo de duración del estudio corto donde se tiene que incluir varios centros para poder reunir la cantidad de pacientes que se requieren evaluar.
- Tener la plena seguridad de que los datos obtenidos no sean falsos durante la investigación.

Estos estudios también se emplean cuando se cuenta con la participación de otro o varios países en donde se encuentra una filial del mismo Laboratorio Farmacéutico, los cuáles quieren realizar el mismo estudio con el medicamento que se tiene ya a la venta en todo el mundo, con el objetivo de intercambiar opiniones de eficacia del medicamento en la enfermedad.

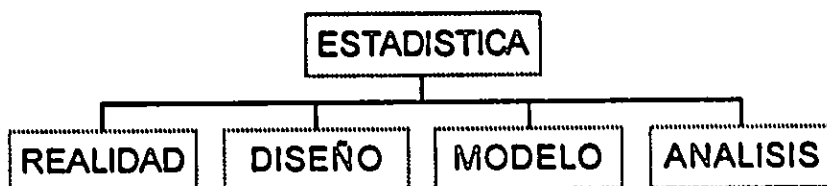
El Monitor Clínico o Asistente de Investigación Clínica es quién se va a encargar de observar que el estudio clínico se encuentre apegado al protocolo, así como dar asesoría al momento de que se presente alguna desviación en la conducción del estudio, sirviendo de puente de comunicación con los demás países donde se este realizando la investigación.

Las Investigaciones Clínicas Farmacológicas se realizan para determinar en que medida un medicamento puede ser seguro, bien tolerado, eficaz y efecto que puede presentar, pero para ello se necesitan datos estos sólo se obtiene por medio de los estudios. La estadística es un apoyo importante para procesar la información obtenida y de ahí poder resaltar las ventajas que un fármaco nuevo o ya conocido puede dar en un padecimiento dado para bienestar de la salud en una comunidad.<sup>4</sup>

#### 7.2.4 ESTADISTICA

La estadística como una rama de la matemáticas aplicadas, se utiliza como herramienta en el proceso de adquirir conocimiento sobre la realidad. Se puede afirmar que con ella se pretende modelar ciertos aspectos de la realidad, para su mejor descripción, comprensión y predicción. El uso de la estadística en las Ciencias Biológicas y de la Salud se da como un proceso encaminado a procurar mas objetividad en las decisiones, sean estas sobre la existencia de una relación (causal o no), la magnitud de un efecto ocasionado por una intervención en un proceso, o la evaluación del efecto simultáneo de un grupo de factores sobre otros.<sup>4,9</sup>

El uso de los modelos en el trabajo de investigación se da de acuerdo al esquema siguiente:



#### ESQUEMA N° 9 FUENTE<sup>4</sup>

El campo de la estadística se ha desarrollado hasta el grado en que actualmente se cuenta, para casi todos los propósitos de investigación, con pruebas estadísticas susceptibles de usarse alternativamente para tomar decisiones acerca de los resultados obtenidos, permitiendo esto escoger entre las distintas pruebas estadísticas (paramétricas no paramétricas) aplicables a un mismo diseño de investigación.<sup>3,4</sup>

##### o PRUEBAS PARAMETRICAS:

Una prueba paramétrica estadística es aquella cuyo modelo especifica ciertas condiciones acerca de los parámetros de la población de la que se obtuvo la muestra investigada, que no se prueba ordinariamente, sino se supone que se mantienen. La significación de los resultados de una prueba paramétrica depende de la validez.<sup>3</sup>

##### o PRUEBAS NO PARAMETRICAS:

Una prueba estadística no paramétrica es aquella cuyo modelo no especifica las condiciones de los parámetros de la población de la que obtuvo la muestra, además no requieren mediciones tan fuertes, la mayoría de las pruebas no paramétricas se aplican a datos de una escala ordinal y algunas a una escala nominal.

Las pruebas no paramétricas son adecuadas para observaciones hechas en poblaciones diferentes, ninguna prueba paramétrica puede manejar estos datos obtenidos sin exigimos suposiciones aparentemente irreales, las no paramétricas son útiles tanto para datos inherentes a los rangos como datos cuyos puntajes aparentemente numéricos tienen fuerza de rangos, esto es que el investigador solamente puede decir de sus sujetos en estudio que uno comparte en mayor o menor grado cierta característica de otro sin especificar la cantidad. Por ejemplo al estudiar una variable como la ansiedad podemos afirmar que el sujeto A sufre más ansiedad que el B sin saber en modo alguno, cuanta ansiedad presenta. Datos que son inherentes a clasificaciones en rangos o solamente a categorías como positivo o negativo (más o menos, mejor o peor) pueden ser tratados por métodos no paramétricos, pero no pueden ser manejados por los paramétricos a menos que se hagan suposiciones precarias y quizá irreales acerca de las distribuciones de base.

3.0

Entonces podemos definir que de acuerdo al número de sujetos que participan en una investigación, la aplicabilidad del modelo estadístico en que se basan los datos de y el nivel de medida logrado en la investigación se pueden escoger los dos tipos de pruebas ya sean paramétricas o no paramétricas.

ESCALA	RELACIONES DEFINIDAS	EJEMPLO DE ESTADÍSTICAS APROPIADAS	
Nominal	Equivalencia	Modo frecuencia Coeficiente contingencia Fisher X cuadrada McNEMAR	Pruebas Estadísticas No Paramétricas
Ordinal	Equivalencia De mayor a menor	Mediana Spearman U de Mann Whitney Kendall	
Intervalo	Equivalencia De mayor a menor Proporción conocida de un intervalo a otro	Media Desviación estándar Pearson Prueba de Tukey	Pruebas Estadísticas Paramétricas
Proporción	Equivalencia De mayor a menor Proporción conocida de un intervalo a otro Proporción conocida de un valor de la escala a otro.	Coeficiente de variación	

ESQUEMA Nº10 FUENTE

El nivel nominal de medición simplemente involucra el proceso de denominar o etiquetar, es decir colocar los casos dentro de categorías y contar la frecuencia de ocurrencia. Por ejemplo, cuántas personas de una entrevista tienen prejuicios hacia la religión y cuántas no, es decir estas pruebas nos dan datos numéricos. Esta mediciones siempre se tiene que agrupar los casos en categorías separadas para indicar semejanza o diferencia respecto a una cualidad dada.

El nivel ordinal se utiliza cuando el investigador busca ordenar sus casos en términos del grado en que poseen una determinada característica. La relación que existe entre categorías ordinales depende de la característica que el investigador trata de medir. Para dar un ejemplo el investigador podría clasificar a las personas con respecto al estatus socioeconómico como de clase baja, media o alta. El nivel ordinal de medición nos da información acerca de la organización de las categorías, pero no indica la magnitud de las diferencias entre los números. Por ejemplo el investigador no sabe que tanto más se tiene de las clases baja, media o alta.<sup>3,B</sup>

El nivel por intervalos nos indica tanto el orden de las categorías como la distancia exacta entre ellas. Las medidas por intervalos emplean unidades constantes de medición por ejemplo pesos, centavos, centímetros, minutos, los cuáles proporcionan intervalos iguales entre los puntos de la escala.

Las pruebas estadísticas que más se utilizan de acuerdo a los diseños de estudios clínicos tenemos:

- o La prueba binomial
- o La prueba de ji cuadrada de una muestra
- o La prueba de t Kendall para una muestra
- o La prueba de Kolmogorov-Sminorv para una muestra

Con estas pruebas se realiza una descripción de las características de interés en la muestra en la que se realizó el estudio en base a los datos obtenidos, la elección de cualquier prueba deberá determinarse por:

- a) El número de categorías en su medición
- b) El tamaño de la muestra
- c) La efectividad de la prueba estadística (potencia)

#### **CARACTERISTICAS DE LA PRUEBA BINOMIAL:**

La prueba binomial puede usarse cuando hay solamente dos categorías en la clasificación de los datos, sólo es útil cuando el tamaño de la muestra es tan pequeño.

#### **CARACTERISTICAS DE LA PRUEBA JI CUADRADA:**

La prueba ji cuadrada deberá usarse cuando los datos estén en categorías discretas y cuando la frecuencias esperadas sean suficientemente grandes.



#### **CARACTERISTICAS DE LA PRUEBA DE T KENDALL Y SMINORV:**

Deberán usarse cuando se puede suponer que la variable bajo consideración tiene una distribución continua.

Este tipo de pruebas le ayudan al investigador para poder presentar los datos obtenidos y validar su hipótesis durante su investigación. Para la investigación de dos muestras relacionadas se tienen otras pruebas estadísticas diferentes a la de una muestra.

En el caso de comparar dos muestras relacionadas se utilizan otro tipo de pruebas estadísticas, donde el investigador desea establecer la diferencia entre dos tratamientos para saber que tratamiento presenta mas ventajas que el otro. El tratamiento puede ser cualquiera con condiciones variadas como inyección de un fármaco a sujetos, cambios de clima, en cada caso el grupo que ha sufrido el tratamiento es comparado con el que no lo ha experimentado o que ha tenido un tratamiento diferente. Una manera de vencer la dificultad impuesta por diferencias extrañas entre los grupos es usar dos muestras relacionadas en la investigación, esto es, uno puede igualar o relacionar de otra manera las dos muestras estudiadas.<sup>3</sup>

Para este tipo de estudios de investigación se tienen las siguientes pruebas estadísticas:

- o La prueba de McNeMAR
- o La prueba de los signos
- o La prueba de WALSH

#### **CARACTERISITCAS DE LA PRUEBA DE MCNEMAR:**

Esta prueba puede usarse cuando una o ambas condiciones del estudio han sido medidas solamente en una escala nominal.

#### **CARACTERISTICAS DE LA PRUEBA DE LOS SIGNOS:**

Se utiliza cuando los datos de una variable son continuos fundamentalmente, aunque no puede medirse sino burdamente.

#### **CARACTERISTICAS DE LA PRUEBA DE WALSH:**

Esta se utiliza cuando el investigador puede suponer que las poblaciones delas que ha sacado la muestra son simétricas y continuas y la muestra es alta.

Después de haber analizado las pruebas que se utilizan para una muestra o para dos muestras relacionadas se cuenta con pruebas estadísticas para analizar estudios con muestras independientes que se utilizan cuando no es práctico ni adecuado utilizar las dos primeras maneras de analizar una investigación. En el diseño del estudio de muestras independientes tenemos otros tipos de pruebas estadísticas que se utilizan de acuerdo al tipo de diseño del estudio para realizar el análisis estadístico, y estas son:

- o La prueba de la probabilidad exacta de FISHER
- o La prueba ji cuadrada para dos muestras independientes

- o La prueba de la mediana
- o La prueba u de MANN-WHITNEY

Estas pruebas se utilizan cuando se quieren examinar la probabilidad de que las muestras procedan de la misma población, pero estas pruebas son mas sensibles o menos a distintas clases de diferencias entre las muestras.

**CARACTERISTICAS DE LA PRUEBA DE FISHER Y LA MEDIANA:**

Estas pruebas son sensibles cuando se tiene que de los dos grupos a comparar difieren en su tendencia central, es por eso que se utilizan cuando se tiene muestras de poblaciones no muy grandes.

**CARACTERISTICAS DE LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY:**

Esta prueba se utiliza cuando se tienen diferencias en la ubicación, cuando los datos son observaciones que no pueden ordenarse completamente.

**CARACTERISTICAS DE LA PRUEBA DE JI CUADRADA PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES:**

Se utiliza cuando se tienen datos en escalas nominales, pero cuando se tienen muestras pequeñas a analizar se recomienda utilizar la de FISHER o la mediana ya que pueden tenerse datos incorrectos durante el análisis.

**7.3. SELECCION DE LA INSTITUCION Y ENTRENAMIENTO DEL PERSONAL MEDICO.**

Las responsabilidades de un Monitor Clínico pueden extenderse desde la selección de personal en el centro de investigación hasta el desarrollo de herramientas de estudio, incluyendo la capacitación del personal del centro de investigación, todo ello con el objeto de garantizar que un estudio clínico se lleve a cabo con éxito. El (los) monitor (es), basándose en a los requerimientos del Laboratorio Farmacéutico (SOP's), deberán garantizar que el estudio sea realizado y documentado así como actuar como la principal línea de comunicación entre la empresa y el investigador <sup>20</sup>

El Monitor Clínico debe verificar que el investigador cuente con las aptitudes y recursos adecuados en cuanto a especialidad, capacitación y experiencia, con el fin de asumir la responsabilidad de una adecuada realización del estudio, así como solicitar evidencia de su capacidad mediante su curriculum vitae actualizado.

Una vez seleccionados los investigadores por parte del Monitor y Gerente de Area Terapéutica se pone en contacto con las diferentes Instituciones para efectuar visitas de evaluación a los Centros de Investigación (Hospitales, Clínicas) para observar las instalaciones, incluyendo laboratorios, equipo y personal sean apropiados a fin de realizar el estudio en forma segura y conveniente y mantenerlos así durante la realización del estudio. <sup>11</sup>

Después de la propuesta de llevar a cabo una investigación, el Monitor tiene la obligación de visitar a cada uno de los investigadores para entregarles el protocolo del estudio a fin que lo revisen y presenten dicho protocolo a la Institución con la finalidad de obtener por parte del Comité de Ética la autorización de que puede llevarse a cabo el estudio utilizando personal y equipo de la Institución. Posteriormente se organiza una reunión de trabajo donde el representante del laboratorio invita a los médicos participantes para exponerles los lineamientos del protocolo, hablarles acerca de las obligaciones por parte de la empresa como del monitor que se encargará de supervisar la investigación, explicándoles como deben llenar el instrumento de medición, la frecuencia de las visitas a las instituciones para el monitoreo, las obligaciones que tiene, los investigadores de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas y Declaración de Helsinki.<sup>19,20,22</sup>

#### 7.4. SUPERVISION EN EL CENTRO DE INVESTIGACION

Dentro de cada centro (institución) donde se lleve a cabo la investigación, el Monitor debe realizar visitas programadas para verificar el cumplimiento del protocolo de investigación así como el almacenamiento correcto de los productos bajo investigación de acuerdo al protocolo y que los abastecimientos sean suficientes para todo el estudio y le sea(n) suministrado(s) únicamente a aquellos sujetos en estudio.<sup>20</sup>

También supervisar que los sujetos (pacientes) reciban la instrucción necesaria en cuanto al adecuado uso, manejo, almacenamiento y devolución del o los productos bajo investigación. Que la recepción, uso y devolución del o los productos bajo investigación en el lugar del estudio, se encuentren debidamente controlados y documentados y que la disposición del o los producto(s) bajo investigación no utilizado(s) en los lugares del estudio cumplan con el o los requerimientos. Verificar que el investigador cumpla con el protocolo aprobado, que se obtenga el consentimiento informado por escrito, antes de la participación de cada uno de los pacientes en el estudio y garantizar que el investigador reciba todos los documentos y los suministros del estudio para cumplir con la realización del estudio.

El monitor debe de estar de acuerdo con el investigador que todo su personal de trabajo estén debidamente informados de la realización del proyecto en el centro de investigación, verificar que el investigador registre únicamente a pacientes elegibles. Dar información actualizada de la inclusión de los pacientes al estudio, así como cualquier otro registro, supervisar y además que estos documentos sean exactos, íntegros, oportunos, legibles, fechados y que identifiquen el estudio, así como informar al investigador sobre cualquier error en la captura de la forma de reporte, omisión o ininteligibilidad. El Monitor Clínico debe garantizar que se realicen las correcciones, adiciones o suspensiones apropiadas y que el investigador o algún miembro de su equipo autorizado para efectuar cambios les ponga la fecha, iniciales e incluya una explicación (en caso de ser necesario). Determinar si todos los eventos adversos han sido debidamente reportados, dentro de los periodos requeridos por el Laboratorio Farmacéutico hasta el término del estudio en el centro.<sup>20,22</sup>

Al principio del estudio se deben establecer los archivos maestros conteniendo documentos esenciales para el desarrollo del estudio clínico que deben estar en el lugar donde se encuentra el investigador/institución como en la empresa patrocinadora. El cierre del estudio se podrá hacer únicamente cuando el Monitor Clínico haya revisado los archivos del investigador y haya confirmado que todos los documentos especificados podrán estar sujetos a auditorías que pueda realizar la Secretaría de Salud o de la casa matriz de la compañía.

**DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA REALIZACION DE UN ESTUDIO DE INVESTIGACION CLINICA:**

Los documentos esenciales son aquellos que en forma individual y colectiva permiten de la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento tanto del investigador como del Monitor de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas. Archivar los documentos esenciales en forma oportuna en los lugares donde se encuentren ubicados el investigador/institución y el Laboratorio Farmacéuticos, esto ayudará a que se tenga éxito en el desarrollo del estudio. Los diferentes documentos se encuentran agrupados en tres secciones, de acuerdo con la etapa del estudio durante la cual se generan normalmente:

- o Antes de iniciar la fase clínica del estudio
- o Durante la realización de la fase clínica del estudio
- o Después de haber concluido el estudio.<sup>30</sup>

**ANTES DE INICIAR LA FASE CLINICA DEL ESTUDIO SE TIENE QUE GENERAR Y ARCHIVAR LA SIGUIENTE DOCUMENTACION:**

DOCUMENTOS	PROPOSITO
1. Folleto del investigador	Documentar información relevante y actualizada que haya sido proporcionada al investigador sobre el producto bajo investigación.
2. Protocolo firmado, y forma de reporte de caso	Documentar el acuerdo del investigador y empresa,
3. Información proporcionada al paciente, forma de consentimiento informado.	Documentar el consentimiento informado y que los pacientes reciban la información escrita.
4. Aspectos financieros del estudio	Documentar el acuerdo entre el investigador y el patrocinador financiero.
5. Declaración del seguro	Documentar que esté disponible la documentación al o los sujetos por daños relacionados con el estudio.
6. Contrato firmado por el investigador y la empresa	Documentar los acuerdos

7. Aprobación del Comité de Ética de la Institución del desarrollo del estudio y las formas de reporte de caso, consentimiento.	Documentar que el estudio haya sido aprobado por el Comité de Ética de la Institución para su desarrollo.
8. Autorización de la autoridad reguladora	Documentar la aprobación de la autoridad en el apego al protocolo.
9. Curriculum Vitae de o de los investigadores que van a realizar el estudio	Documentar los requisitos para realizar el estudio y dar supervisión médica a los pacientes.
10. Valores normales/rangos para procedimientos de pruebas de laboratorios incluidas en el protocolo.	Documentar los valores/rangos normales de las pruebas de laboratorio.
11. Procedimientos de pruebas médicas o técnicas que se vayan a utilizar en el estudio.	Documentar la competencia para realizar las pruebas y apoyar la confiabilidad de los resultados.
12. Instrucciones para el manejo de o de los productos bajo investigación y materiales relacionados con el estudio.	Documentar las instrucciones necesarias para garantizar el adecuado almacenamiento del medicamento de estudio.
13. Registro de embarque para el o los productos bajo investigación y materiales relacionados con el estudio.	Documentar las fechas del embarque, número(s) de lote del medicamento, materiales del estudio.
14. Certificado (s) de análisis de producto(s) bajo investigación enviados.	Documentar la identidad, pureza y de los productos bajo investigación que serán utilizados en el estudio.
15. Procedimientos de decodificación para estudios de simple o doble ciego.	Documentar que en caso de emergencia, se puede revelar la identidad del producto bajo investigación.
16. Informe de iniciación del monitoreo del estudio.	Documentar que los procedimientos del estudio fueron revisados por el investigador y su equipo.

TABLA N° 1 FUENTE <sup>20</sup>

DURANTE LA CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO SE DEBE TENER LO SIGUIENTE:

DOCUMENTO	PROPOSITO
1. Informe de visitas de monitoreo	Documentar las visitas del centro y hallazgos del monitor.
2. Formas firmadas del consentimiento informado	Documentar el consentimiento informado firmado de cada paciente en el estudio.
3. Documento fuente	Documentar la existencia del paciente y la integridad de los datos recopilados.
4. Formas de reporte de casos firmadas, fechadas y completas.	Documentar que el investigador confirme las observaciones registradas.

5. Notificación por parte del investigador de cualquier evento adverso.	Documentar las notificaciones de los eventos adversos por parte del investigador.
6. Notificación de la empresa a los investigadores sobre información de seguridad.	Documentar las notificaciones de seguridad.
7. Bitácora para el monitoreo del paciente	Documentar las notificaciones de seguridad.
8. Lista de códigos de identificación	Documentar que el investigador/Institución mantengan una lista de confidencialidad de los pacientes.
9. Hoja de firmas	Documentar las firmas e iniciales de todas las personas que participan en hacer correcciones en las formas de reporte de casos.

TABLA N° 2 FUENTE <sup>20</sup>

**DESPUES DE HABER CONCLUIDO EL ESTUDIO DEBERAN ARCHIVARSE LO SIGUIENTE:**

<b>DOCUMENTO</b>	<b>PROPOSITO</b>
1. Control de producto(s) bajo investigación	Documentar que el o los producto(s) bajo investigación fueron utilizados de acuerdo con el protocolo.
2. Documentos sobre la destrucción del producto bajo investigación.	Documentar la destrucción de o los producto(s) bajo investigación.
3. Lista terminada de códigos de identificación de los pacientes	Permitir la identificación de todos los pacientes en el estudio en caso de que se requiera seguimiento.
4. Cierre del estudio	Todas las actividades requeridas para el estudio.
5. Informe final del investigador al consejo de la Institución/Comité de Etica.	Certificar que el estudio se ha terminado en el centro.
6. Informe sobre el estudio clínico	Documentar los resultados y la interpretación del estudio.

**TABLA N° 3 FUENTE <sup>20</sup>**

Todos los estudios deben ser monitoreados de manera frecuente con atención y cuidado con el objeto de evitar errores en el llenado de la forma de casos y en los expedientes para obtener datos que sean válidos y concisos. El monitor puede hacer uso de teléfono, fax, visitas para poder realizar su monitoreo con el o los investigadores para confirmar si cuentan con medicamento, formas de reporte de casos, para continuar con la inclusión de los pacientes para no detener el curso del estudio. Las visitas de monitoreo son más frecuentes cuando el estudio está comenzado para verificar con el investigador que los pacientes que se están incluyendo en el estudio se les de la información de como deben tomar el medicamento, la programación de la visita de seguimiento, validar que los exámenes de laboratorio necesarios que se estén aplicando en las visitas de los pacientes durante el estudio.

Dentro del seguimiento del estudio por parte del Monitor Clínico se recopila la información que se tiene por parte del investigador para después vaciar la información en una base de datos, la cuál se utiliza con la finalidad de obtener resultados confiables por medio de pruebas estadísticas. <sup>11,20</sup>

### **7.3. VERIFICACION DE LA INFORMACION EN EL INSTRUMENTO DE MEDICION**

Con el conocimiento de los diferentes diseños, pruebas estadísticas el monitor puede desempeñar mejor su trabajo en la verificación de la información en el instrumento de medición. <sup>10,20</sup>

El instrumento de medición formas de reporte de casos (CRF's) del ensayo clínico son importantes para el monitoreo, ya que en base a este el monitor debe cotejar la exactitud e

integridad en la captura de la forma de reporte de caso, documentos fuente y cualquier otro registro relacionado con el estudio, comparándolos entre sí, para verificar específicamente que los datos requeridos por el protocolo sean reportados con exactitud y consistentes con los documentos fuente (expediente), verificar también que cualquier modificación a la dosis y/o terapia esté bien documentada para cada uno de los pacientes del estudio, así como, si se encuentra algún error corregirlo en el momento antes de que que termina el estudio. El monitor también se asegura de la exactitud, integridad, y legibilidad de los CRF's y una vez que éstos son monitoreados, se separan y envían al patrocinador guardando una copia en el centro de investigación.

El monitor además de revisar las formas de reporte debe contabilizar el medicamento que regresan los pacientes para tener un control exacto del cumplimiento con las condiciones de toma como se especificó en el protocolo y la carpeta maestra del estudio para ver que cuente con todas las formas y correspondencia actualizada. Cuando no se realiza una visita al centro de investigación el Monitor se comunica por teléfono, o mandando faxes a los investigadores para checar como va con la inclusión de pacientes o si se presentó un evento adverso. Después de una visita o llamada telefónica el representante del Laboratorio Farmacéutico tiene que hacer un informe de monitoreo, donde se reporta la información dada por los investigadores, para certificar el correcto desarrollo del estudio dentro de la empresa, y por las posibles auditorías de la Casa Matriz. <sup>20</sup>

El informe de monitoreo debe incluir fecha, lugar, nombre del Monitor Clínico y el nombre del investigador o cualquier otra persona del centro contactada que proporcione información del estudio clínico. Los reportes son un resumen de lo que el monitor revisó y sus declaraciones, describiendo los hallazgos/hechos significativos, desviaciones, deficiencias, conclusiones, acciones emprendidas o a emprender y/o medidas recomendadas para garantizar el cumplimiento del estudio.

La revisión y seguimiento del informe de monitor deberá estar guardada en la carpeta del estudio, ya que sirven como parámetro para ver si el proyecto está siendo conducido de acuerdo al protocolo para evitar sesgos en los datos obtenidos.

Constatar que los eventos adversos medicamentosos concomitantes y enfermedades interrelacionadas se reporten, así como las visitas que los pacientes no realicen, las pruebas y exámenes que no se realicen aparezcan claramente reportados como tales en las formas de reporte de caso.

Cada vez que el Monitor realiza una revisión de las formas de reporte en el centro de investigación lleva un control perfectamente organizado, para pasar la información en una base de datos la cuál tiene que estar validada, para posteriormente completar toda la información dada por el investigador al finalizar el estudio, la cuál se manda con expertos estadísticos con la finalidad de que la empresa no manipule los datos obtenidos y estos sean confiables, que tengan credibilidad ante el médico lector, por estas razones los estadísticos hacen toda la prueba de estadística para finalmente entregar a la empresa el resultado que se



obtuvo con el manejo del fármaco demostrando si es significativamente mejor o no la actividad farmacológica en los pacientes con la enfermedad tratada.

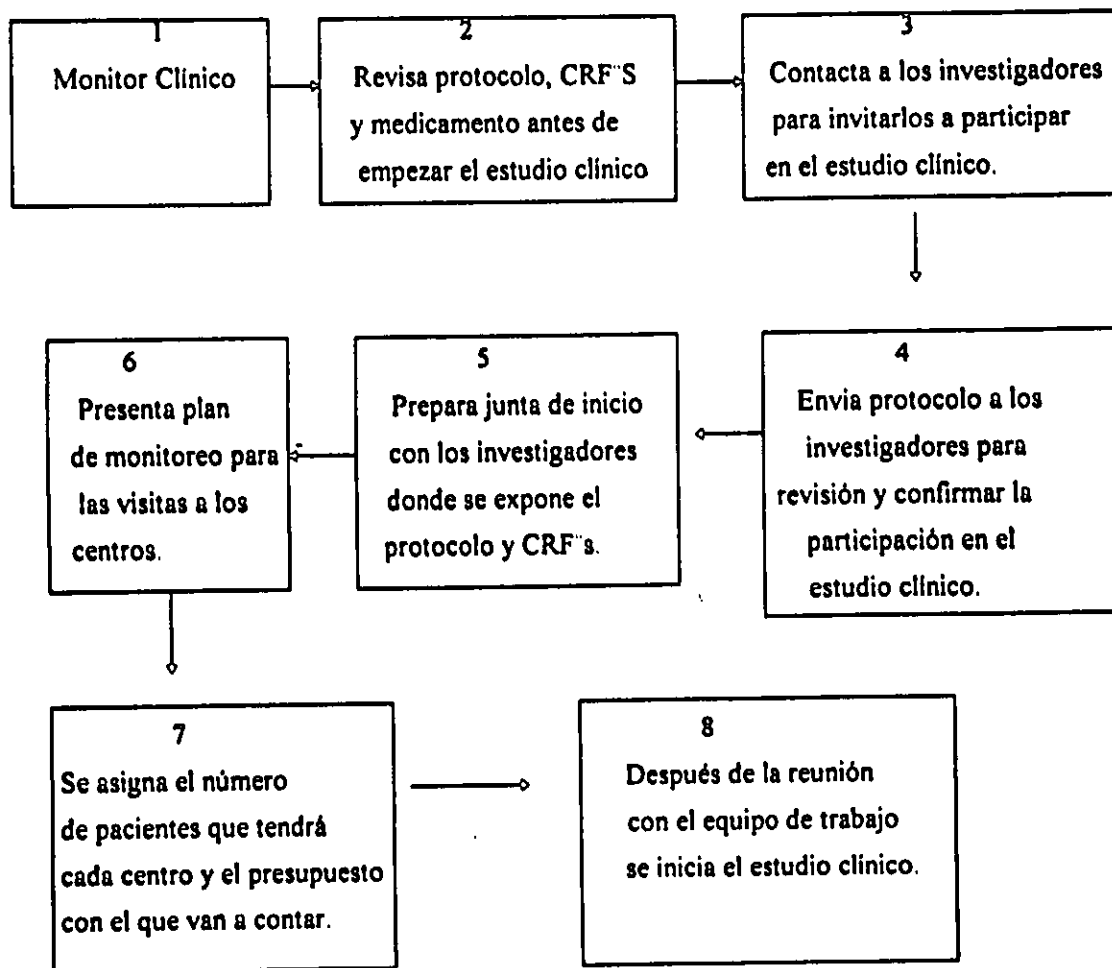
En términos generales, existe la necesidad de que se realice un monitoreo antes, durante y después del estudio, sin embargo en circunstancias excepcionales, el laboratorio podrá determinar que el monitoreo central, en conjunto con los procedimientos tales como la capacitación y reuniones con el o los investigador (es), pueden asegurar una adecuada realización del estudio, con base a la Buena Práctica Clínica.

En caso que el monitoreo identifique una falta de cumplimiento grave y/o persistente por parte de un investigador/Institución, el patrocinador deberá dar por terminada la participación del investigador e Institución en el estudio. Cuando se da por terminada la participación de un investigador debido a la falta de cumplimiento, el Laboratorio Farmacéutico deberá notificarlo de inmediato a las autoridades regulatorias dando un informe detallado de por que se suspende el estudio en esa institución/Investigador, al mismo tiempo se pone en aviso al Comité de Etica junto con el investigador principal del motivo por el cual se suspende el estudio. <sup>10,19,20</sup>

Los propósitos del monitoreo del estudio son verificar que:

- Se protejan los derechos y bienestar de los sujetos humanos (pacientes)
- Los datos reportados sobre el estudio sean precisos, completos y verificables tanto en el expediente como instrumento de medición (CRF's).
- La realización del estudio cumpla con el protocolo, Buenas Prácticas Clínicas.

**DIAGRAMA DE FLUJO DE ACTIVIDADES DE UN MONITOR CLINICO.**



**ESQUEMA N°10 FUENTE<sup>20</sup>**

**E) CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

Es claro que una de las principales áreas laborales para el Químico Farmacéutico Biólogo es la Industria Farmacéutica existiendo el área de Investigación Clínica que hasta el momento era desempeñada por médicos.

En la actualidad estas perspectivas han cambiado, ya que en esta área de aplicación el QFB presenta por formación académica ventajas que posibilitan su eficiente desempeño en Investigación Clínica dentro de la Industria Farmacéutica, puesto que sus conocimientos farmacológicos, estadísticos y sus materias con orientación clínica, le permiten entender adecuadamente la información necesaria en este tipo de investigaciones, pues comprende la lógica experimental en la que se fundamenta el método científico y puede monitorear con precisión las diferentes etapas de la misma.

En todo caso el QFB requiere de un entrenamiento especializado que le permita un óptimo desempeño en sus funciones, ya que de su correcta aplicación a esta actividad, depende el desarrollo objetivo de un estudio de Investigación Farmacológica, que contribuirá en primera instancia, a incrementar la disponibilidad de tener nuevos medicamentos dentro del mercado nacional, con la finalidad de preservar o restaurar la salud en nuestra población, además de detectar con esta clase de estudios reacciones adversas e interacciones medicamentosas, significando con ello establecer los índices de eficacia y tolerancia para nuestros pacientes.

El Monitoreo Clínico es poco conocido en el ámbito académico, y es nuestra intención presentarla como una nueva posibilidad en el mercado laboral del QFB, así como presentar una Guía de Investigación Clínica que facilite su incursión en este campo.

A diferencia de otras áreas laborales accesibles, e indirectamente relacionadas con el QFB (ventas, mercadotecnia, recuperación de información, registros de productos ante la SSA), el monitoreo clínico debe ser motivo de implementación curricular en la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, pudiendo introducir la materia de Investigación Clínica, a fin de sustentar con bases más firmes esta nueva área de trabajo. Además podría existir la necesidad de implementar un diplomado o especialidad que contemple esta nueva alternativa laboral en la Industria Farmacéutica, para ser accesada por el QFB con todo éxito.

Se requiere además de cursos que contemplen educación continua, que ofrezcan las posibilidades de actualización en las áreas de Investigación Farmacología Clínica y Legislación Farmacéutica, pues la continua actualización de estos temas darían certidumbre y confianza al Químico Farmacéutico Biólogo en esta nueva posibilidad de desarrollo laboral.

Se elaboró una Guía de Investigación Clínica Farmacológica, dirigida a los Químicos Farmacéuticos Biólogos que contempla los aspectos principales que enmarcan una investigación de esta naturaleza, a fin de que tenga una visión general de las etapas que involucran el desarrollo de esta actividad.

**F) ANEXOS**

## **ANEXOS**

### **REQUISITOS PARA EL TRAMITE DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN MEXICO**

En México para registrar un medicamento nuevo ante la Secretaría de Salubridad es necesario el apego a la legislación vigente constituida por:

Ley General de Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación del día 7 de febrero de 1984, vigente a partir del 1° de julio del mismo año.

Reglamento en Materia de Investigación para la Salud, publicado en la Ley General de Salud.

Reglamento de la Ley de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y servicios, publicado en el Diario Oficial de la Federación del día 18 de Enero de 1988.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Quinta Edición, Secretaría de Salud, México 1988.

#### **GENERALIDADES:**

Los requisitos presentados a continuación dividen en dos grandes grupos a los medicamentos, a saber, los nuevos registros y los registrados. Es importante mencionar que cuando se especifique la necesidad de fundamentar la información farmacopéica, la farmacopea de uso será la de los Estados Unidos Mexicanos y cuando, por faltar alguna información en está sea menester recurrir a otras, son aceptables las siguientes: La farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP), la farmacopea Británica (BP), la Farmacopea Francesa ((FF), la Farmacopea Europea y la De Japón (JP).<sup>27</sup>

Los requisitos fueron divididos para cubrir los siguientes rubros:

- o Parte Farmacéutica
- o Parte Farmacológica (incluye información préclinica e información clínica constituida a su vez por las fases I, II, III)
- o Parte Biofarmacéutica.

Para un Nuevo Registro de Medicamento o una nueva indicación terapéutica de un producto registrado en México, se deberá demostrar eficacia y seguridad con estudio (s) fase III hechos en México. <sup>25,27</sup>

La Secretaría de Salud para registrar un nuevo medicamento en México pide a las Industrias Farmacéuticas lo siguiente:

1. Parte Farmacéutica
2. Parte Farmacológica
3. Parte Biofarmacéutica.

**1.- PARTE FARMACEUTICA:**

**1.1 INFORMACION QUIMICA PARA FARMACOS**

DOCUMENTOS A PRESENTAR	NUEVO REGISTRO EN MEXICO	REGISTRADO EN MEXICO
------------------------	--------------------------	----------------------

**MONOGRAFIA DEL FARMACO DEBE CONTENER:**

Nombre Genérico Internacional (OMS)	D	D
Nombre químico		
Fórmula desarrollada		
Fórmula Condensada		
Masa molecular		
Descripción		
Propiedades fisicoquímicas y biológicas, estas últimas cuando proceda, así como la metodología analítica real (reproducible y exacta) correspondiente.	D	D
Condiciones de manejo, conservación y almacenaje.	R y D	R y D
Anexos: En papel membretado y firmado por el responsable Sanitario.	R y D	R y D

Resumen del procedimiento de obtención. para obtener patente.	D	D
Prueba de estabilidad de 3 lotes:		
Para los importados deben ser a temperatura ambiente.		
Para los nacionales podrán ser aceleradas en su caso		
Las de cualquier origen se presentarán posteriormente a temperatura ambiente, elaboradas en México. En caso de ser extranjeras presentarlas debidamente legalizadas.	R y D	R y D
Certificado de análisis, de acuerdo a lo que marque la monografía, si es de procedencia extranjera, debe estar legalizado.	R	R

#### INFORMACION SOBRE LA FORMA FARMACEUTICA

DOCUMENTOS A PRESENTAR	NUEVO REGISTRO EN MEXICO	REGISTRADO EN MEXICO
1.-Forma farmacéutica	E	E
2.-Fórmula cualitativa y cuantitativa	E	E
3.-Resumen del diagrama de flujo de procedimiento de fabricación.	R	R
4.-Monografía del producto terminado:	R	R
4.1 Características fisicoquímicas y biológicas, éstas cuando el caso lo requiera, así como sus especificaciones		
4.2 Descripción de métodos analíticos, incluyendo: Identidad y sustancias relacionadas en su caso Condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.		
5.- Certificado analítico	R y D	R y D



5.1 Nombre comercial o marca		
5.2 Forma farmacéutica		
5.3 Tamaño del lote por unidad farmacéutica		
5.4 Número de lote y fecha de fabricación		
5.5 Tipo de envase primario y pruebas de hermeticidad		
5.6 Condiciones de conservación y almacenaje (luz, Temp. Humedad)		
Fecha de análisis con resultado inherente a la forma farmacéutica.		
6. Pruebas de estabilidad acelerada 3 lotes y en base a ellas proposición del plazo de caducidad	R y D	R y D
7. Certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria del país de origen debidamente legalizada. De no contar con él, la autoridad resolverá este requisito con el interesado.	D	D

Dentro del certificado de libre venta de producto terminado debe especificar:

- o Forma farmacéutica
- o Fórmula cuantitativa
- o Indicación terapéutica aceptada en el país correspondiente
- o Plazo de caducidad
- o Condiciones de conservación y almacenaje
- o Número de registro sanitario en el país de origen y la mención de que la empresa productora sigue las normas de buenas prácticas manufactura aceptadas internacionalmente.<sup>25,27</sup>

## PARTE FARMACOLOGICA

### 1.- ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA PRECLINICA

1.1 Resumen en idioma español de la actividad farmacológica preclínica que sugiera efectividad terapéutica, que deberá acompañarse con la información completa en alguno de los siguientes idiomas: español, inglés o francés.

## 1.2 ESTUDIO DE SEGURIDAD

DOCUMENTOS A PRESENTAR	NUEVO REGISTRO EN MEXICO	REGISTRADO EN MEXICO
1.-Toxicología		D
1.1 Aguda (DL50)	Realizar en tres especies animales.	D
1.2 Subcrónica	Realizar en 2 especies animales durante 3 a 6 semanas	D
1.3 Crónica	Realizar en 2 especies animales con 3 niveles de dosis.	D
2.- efectos sobre reproducción	Realizar en 1 especie animal in vivo	D
3.- Mutagénesis	Realizar in vitro	D
4 - Carcinogénesis	Realizar in vitro y/o in vivo	D

### NOTAS

- o Son de aceptarse los estudio de farmacología preclínica y toxicológicos desarrollados en el extranjero
- o Pueden requerirse algunas pruebas especiales de toxicología de acuerdo con las características terapéuticas del fármaco.
- o Tres especies: dos roedores y uno no roedor, empleando dos vías de administración, una de ellas parenteral.
- o Documentar pruebas efectuadas por el fabricante del fármaco(s) que esté utilizando en el medicamento que se pretende registrar

#### Si el tratamiento es:

- o Hasta en 15 días, realizar el estudio toxicológico en dos especies animales, con duración de 3 meses.
- o Entre 16 y 45 días, realizar el estudio toxicológico en dos especies animales, con duración de 6 meses.

- o Mayor de 45 días, realizar el estudio toxicológico en dos especies animales, con duración de 6 meses.

Deberán efectuarse para los medicamentos nuevos de registro en México y documentarse para los medicamentos registrados en México.

#### ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA

DOCUMENTOS A PRESENTAR	NUEVO REGISTRO EN MEXICO	REGISTRADO EN MEXICO
1.- Fase I: Desarrollo del perfil farmacológico		
1.1 Dosis máxima tolerada	R	D
1.2 Dosis-Efecto	R	D
1.3 Duración-Efecto	R	D
1.4 Efectos sobre Constantes Biológicas	R	D
1.5 Efectos colaterales iniciales	R	D
1.6 Farmacocinética	R	D
1.6.1 Absorción		
1.6.2 Distribución		
1.6.3 Biotransformación		
1.6.4 Concentración plasmática		
1.6.5 Vida media		
1.6.6 Excreción		
2.- Fase II: Estudios piloto de eficacia y tolerancia		
2.1 Eficacia a dosis variables	R	D
2.2 Dosis máxima tolerada y mínima efectiva	R	D
2.3 Dosis terapéutica media o dosis eficaz media	R	D
2.4 Seguridad	R	D
2.4.1 Tolerancia a dosis variables		
2.4.2 efectos sobre constante Biológica		
2.4.3 efectos adversos		
3.- Fase III: Perfil terapéutico y de seguridad con la forma farmacéutica definitiva		

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

3.1 Estudios comparativos	R	D
3.2 Indicación(es) primaria(s)	R	D
3.3 Contraindicaciones	R	D
3.4 Efectos adversos	R	D
3.5 Interacciones	R	D
3.6 Incompatibilidad (cuando se conozca)	R	D
3.7 Antídotos (cuando se conozca)	R	D
3.8 Precauciones	R	D

#### NOTAS

- o Son de aceptarse los estudios clínicos elaborados en el extranjero.

Los estudios locales fase III son indispensables para aquellos productos nuevos de primera introducción en México, así como para una nueva indicación terapéutica diferente a la o las aprobadas originalmente y deberán realizarse bajo un protocolo de investigación autorizado por la Dirección General de Control de Insumos para la Salud (DIGECESI).

También son de aceptarse los estudios que se realicen en México como parte de un multicéntrico internacional, siempre y cuando cumplan los requisitos señalados en la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud.<sup>25,27</sup>

- o Los protocolos de investigación que se sometan a la autorización de la DIGECESI se podrán presentar previa o simultáneamente a la solicitud de registro para poder dar una respuesta en un máximo de 30 días hábiles.
- o En voluntarios sanos. El número dependerá de la validez estadística del modelo experimental y en todo caso, no será menos de 6.
- o En pacientes. El número dependerá de acuerdo al tipo de patología, al criterio médico y según la morbilidad y mortalidad.
- o Realizar estudio clínico comparativo limitado a la eficacia y tolerancia de la dosis recomendada por el nuevo registro de medicamento.

#### BIOFARMACEUTICA.

DOCUMENTOS A PRESENTAR	NUEVO REGISTRO EN MEXICO	REGISTRADO EN MEXICO
Biodisponibilidad	R	
Bioequivalencia		R

## NOTAS.

- El número de voluntarios dependerá de la validez estadística del modelo experimental y en todo caso, no será menor de 8.
- Realizar estos estudios para medicamentos de acción no endovenosa, en voluntarios sanos empleándose la forma farmacéutica definitiva.
- Realizar el estudio de bioequivalencia en voluntarios sanos, comparando con el medicamento de nuevo registro (NRM). Se aceptarán los estudios extranjeros en su caso con lotes fabricados en México y muestrados por la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. Cuando existan pruebas de disolución documentadas y comparativas, las autoridades sanitarias podrán considerar que el requisito de demostración de bioequivalencia ha quedado satisfecho con base en pruebas de disolución comparativas con el fármaco nuevo.

## ABREVIATURAS

**NRM.** - Nuevo registro en México.

**RM.** - Registrado en México.

**D.** - Documentar con literatura médica y/o farmacéutica, que proporcione la información necesaria para satisfacer el requisito de que se trate.

**R.** - Realizar los estudios señalados, de acuerdo a lo que se requiere en el trámite.

**E.** - Especificar.

**CFR.** Code Federal Regulation, es equivalente al Diario Oficial de la Federación de México.

G) REFERENCIAS  
BIBLIOGRAFICAS

## REFERENCIAS

- 1.- Levine, J.R. "Ethics and regulation of Clinical Research" Yale University, 1986.p.p.15-20.
- 2.- Spilker, B.Ph.D. "Guide to clinical studies and developing protocols" Raven press, New York, 1991.pp.5-32.
- 3.- Mcguigan. F.J. " Psicología Experimental" Ed.Trillas.México D.F. 1985.pp75-120.
- 4.- Levin. J. "Fundamentos de estadística en la investigación social". Ed.Harper&Row.New York,1980.pp.1-38.
- 5.- Busto, Usoa, E. Souich, P.. Naranjo, C. M.D. "Métodos en farmacología clínica" Organización Panamericana de la Salud.,1992.pp.8-45.
- 6.- OMS. " Informe de un grupo de consulta", sobre el papel del Farmacéutico en el sistema de atención de Salud. Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1990.p.p.5-21.
- 7.- Spriet A, " Methodology of clinical drug trials" Ed. Karger,1994.p.p. 3-15.
- 8.- Glantz, S. "An introduction to biostatics" Ed. Trillas,1992. p.p.3-25.
- 9.- Vargas, M.. " Principios de farmacoepidemiología" en Fundamentos de Farmacia Clínica, Ed. PIADE, Santiago de Chile, 1993.p.p. 281-288.
- 10.- Litter, M. "Farmacología experimental y clínica" . Ed. Ateneo.Séptima edición. Argentina, 1988. p.p.38-40.
- 11.-Clinicor. International Conference Harmonization. "Guía para la buena práctica clínica" Ed.IFPMA. México,1996.p.p.12-62
- 12.- Hutchinson, D. Martinez, T. "Guía práctica de Buenas Prácticas Clínicas para Investigadores" Ed.Brookwood, Medical Publications.1993.p.p.1-19.
- 13.- Hutchinson, D. " Organising your practice for clinical trials" Medical monitor, Ed. Brookwood, New York, 1989.p.p. 33-34.
- 14.- Ley General De Salud. Ed.Porrúa, México,1996. p.p. 18-20.
- 15.- Pocock, J, J. Clinical Trials. "A Practical Approach". Ed.Wiley Chicester, UK,1993.p.p. 20-30.
- 16.- L. C. Dorantes. " Investigación Clínica" Ed Interamericana. México,1987.pp.37-74

31.- Solís Ch., G. " Adiestramiento en servicio, Farmacia Comunitaria". Programa de laboratorio Farmacología III. Escuela de Ciencia Químicas Universidad La Salle, 1993.

32.- Hernández Sampieri, R. Metodología de la Investigación. Ed. Mc Graw Hill. México, 1991. p.p. 126-133.

33.- Pezzani Valenzuela, M. & Ruiz, I. IX Curso Latinoamericano de Farmacia Clínica Módulo II, Santiago de Chile del 2 al 6 de Agosto de 1993.