



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

IMPORTANCIA DEL Q.F.B. COMO MONITOR
CLINICO EN MEXICO

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

JOSÉ JUAN SALINAS HERNÁNDEZ



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO, D. F.

2005

0350258



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente: Prof. FRANCISCO GARCÍA OLIVARES.

Vocal: Prof. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA.

Secretario: Prof. MARTIN RUEDA ESPINOSA.

1er suplente: Prof. RAUL LUGO VILLEGAS.

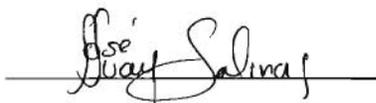
2do. Suplente: Prof. IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES.

Sitio donde se desarrollo el tema: laboratorio de Tecnología Farmacéutica, planta baja del edificio A Facultad de Química. UNAM.



M. en F. Ernestina Hernández García

Asesor



José Juan Salinas Hernández

Sustentante

¿COMO CRECEMOS?

UNO CRECE cuando no hay vacío de esperanza, ni debilitamiento de voluntad, ni pérdida de fe.

UNO CRECE cuando acepta la realidad y tiene aplomo de vivirla, cuando acepta su destino, pero tiene la voluntad de trabajar para cambiarlo.

UNO CRECE asimilando lo que deja por detrás, construyendo lo que tiene por delante y proyectando lo que puede ser el porvenir.

UNO CRECE cuando se supera, se valora, y sabe dar frutos.

UNO CRECE cuando abre camino dejando huellas, y asimila experiencias...

UNO CRECE cuando se impone metas, sin importarle comentarios, ni prejuicios, cuando da ejemplos sin importarle burlas, ni desdenes, cuando cumple con su labor, sin importarle los otros pareceres.

UNO CRECE cuando se es "FUERTE" por formación, "SENSIBLE" por temperamento, y "HUMANO" por nacimiento!

UNO CRECE cuando marca camino aunque se levante el polvo.

UNO CRECE ayudando a sus semejantes, conociéndose a si mismo y dándole a la vida mas de lo que recibe.

UNO CRECE cuando se planta para no retroceder, aunque parezca que se ha perdido la batalla...

UNO CRECE cuando se defiende como águila para no dejar de volar....!

Y es entonces que así... UNO CRECE !!!

Anónimo

Dedicatoria

A Dios por darme la oportunidad de vivir esta aventura llamada vida y permitirme terminar siempre lo que comienzo.

A mis padres José y Paula, por ser lo que más quiero en el mundo, además por darme su cariño, confianza y paciencia, demostrándome que cuando hay fortaleza y ternura se logran las metas que uno se propone.

A mi hermano Toño por compartir todos los momentos alegres y los no tan alegres, además de ser mi mejor amigo y enseñarme que mediante el trabajo y tenacidad se alcanzan los sueños.

A mi hermana Cristal por enseñarme ha ser una mejor persona, por su compañía y cariño y que esta tesis le sirva para que recuerde..... que la vida es aquello que se vive cada instante, no arriesgues un minuto, porque el tiempo no puede volver atrás, aprovecha cada instante y solo déjate guiar por tu corazón, solo el va a "sentir" las decisiones que tomes en tu vida. ¡ARRIESGATE ! y ve siempre hacia adelante.

A mis amigos Fernando, Enrique, Pepe, Xiuth, Luis, Pedro y a todos los compañeros que tuve en la Facultad y que me dieron un poco o mucho de su tiempo.

Agradecimientos

A la Maestra Ernestina Hernández García por su valioso asesoramiento en la elaboración de este trabajo, por sus consejos, por su apoyo, sus enseñanzas y su amistad.

A la Facultad de Química porque en ella aprendí a ser un mejor ser humano.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme ser parte de una gran Institución.

“IMPORTANCIA DEL Q.F.B. COMO MONITOR CLÍNICO EN MÉXICO”

ÍNDICE	1
OBJETIVOS	4
INTRODUCCIÓN	5
CAPITULO I	8
Organismos Internacionales que sirvieron de Base para la regulación de Nuevos Fármacos.	
❖ Regulaciones éticas internacionales para los ensayos clínicos.....	9
❖ Normas Éticas Internacionales en la Actualidad.	11
CAPITULO II	14
❖ Etapas de Investigación, Estudio y desarrollo de Medicamentos.	
❖ La Prueba Clínica o Ensayo Clínico.	15
❖ Síntesis y Obtención de la Molécula en Estudio ó Síntesis del Fármaco.	15
❖ Definición de Ensayo Clínico.	16
❖ Ensayo Clínico y Diseño del Estudio	16
❖ Consideraciones metodológicas.	17
❖ Aspectos metodológicos más relevantes en el diseño de un ensayo clínico.	17
❖ Justificación y objetivos.	18
❖ Tipo de ensayo clínico.	18
❖ Selección de los sujetos.	18
❖ Descripción del tratamiento.	18
❖ Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta.	19
❖ Acontecimientos adversos.	19
❖ Aspectos Éticos-Legales.	19
❖ Consideraciones prácticas.	19
❖ Valoración de un ensayo.	20
CAPITULO III.....	23
Etapas de Investigación.	
❖ Etapa: preclínica:	24
❖ Etapa clínica.	27
CAPITULO IV.....	28
Fases de la Investigación Clínica.	
❖ Consentimiento Informado.	29
❖ Proceso de Consentimiento.	29
❖ Las etapas de la Investigación Clínica de fármacos.	32
❖ Fases I: Farmacocinética y Farmacodinamia.	33
❖ Fase II: Eficacia y dosis.	34
❖ Fase III: Eficacia comparativa, Tipos de estudios.	35
❖ Fase IV: Post-comercialización.	41

CAPITULO V	42
Normas y Lineamientos para la Buena Práctica Clínica.	
❖ La Buena Práctica en Investigación Clínica	43
❖ Normas de Buenas Prácticas Clínicas.	43
❖ Principios Generales de la Buena Práctica Clínica.....	43
❖ Protección de los Derechos de los Participantes.	44
❖ Consistencia Científica del Estudio	44
❖ Integridad, Precisión y Calidad de la Información del Estudio.....	46
❖ Organizaciones de Investigación por Contrato (CRO's).	46
CAPITULO VI	47
Monitoreo.	
❖ ¿Cuales son las actividades de un Patrocinador, Monitor e Investigador?	48
❖ Responsabilidades de los participantes en la conducción de un Estudio Clínico. ..	48
❖ Definición de Monitoreo.	49
❖ Perfil del Monitor Clínico.	50
❖ Selección de los Monitores.	50
❖ Obligaciones del Monitor de un Estudio Clínico.	50
❖ Responsabilidades del Monitor.	51
❖ Procedimientos de Monitoreo.	53
❖ Colaboración del Monitor Clínico en el desarrollo de un Estudio Clínico.	54
❖ Obtención del Consentimiento Informado.	54
❖ Reglas para completar el Cuaderno de Recolección de Datos (CRF).	55
❖ Responsabilidades previas al estudio.	56
❖ Responsabilidades durante el estudio.	57
❖ Responsabilidades al final del estudio.	57
❖ Informe de Monitoreo.	58
CAPITULO VII	61
Validación de un Estudio Clínico.	
❖ Guía ICH de BPC.	62
❖ Estructuración de un Estudio Clínico	62
❖ Planeación del estudio Clínico.	63
❖ Protocolo.	63
❖ Trámites de aprobación del protocolo.	63
❖ Diseño de los protocolos de un estudio clínico.	65
❖ Normas generales para el diseño gráfico de los cuadernos de registro de datos.	69
❖ Recomendaciones Generales.	72
❖ Manejo de los datos y documentos de estudio (documentación).	73
CAPÍTULO VIII	82
Regulación Mexicana de la Investigación Clínica.	
❖ Ley General de la Salud.	83
❖ Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud	84

CONCLUSIÓN	86
“Importancia del Q.F.B. como Monitor Clínico en México.	
BIBLIOGRAFÍA.	92
APÉNDICES	94
Apéndice A Código de Nuremberg.	95
Apéndice B Declaración de Helsinki.	97
Apéndice C Principios de Buena Práctica y Garantía de Calidad.	98
Apéndice D Consentimiento informado.	99
Apéndice E Procedimientos para los Informes de Acontecimientos Adversos.	101
Apéndice F Procedimientos de Documentación.	107
Apéndice G Genoma.	112
Apéndice H Guías para la buena practica clínica, Guía ICH de BPC.	113
Apéndice I Glosario.	115

OBJETIVO.

Determinar la importancia del Químico Farmacéutico Biólogo, en procesos de documentación para los Estudios de Investigación Clínica ya que esto le permitirá realizar la función de “Monitor Clínico” o “Monitor de un Estudio Clínico” en la investigación de Nuevos Medicamentos en México.

INTRODUCCIÓN.

Durante el siglo XX y a principios del siglo XXI, se ha visto duplicada la expectativa de vida del ser humano y esto es gracias a la innovación de diferentes técnicas, procesos de síntesis y obtención de nuevos medicamentos; sin embargo, la transición desde la investigación básica hasta la investigación aplicada es un proceso muy lento y complejo.

En México la Investigación Clínica ha tomado una importancia relevante, ya que es el método para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de la relación costo beneficio de un medicamento; por lo tanto ha producido beneficios substanciales, pero también ha generado preguntas éticas importantes, especialmente en los casos en donde el sujeto de investigación es el propio ser humano.

En consecuencia el impacto de la Investigación Clínica, así como los avances terapéuticos deben ser llevados a cabo por los diferentes profesionistas que tengan una formación tanto ética como profesional, tal es el caso del Químico Farmacéutico Biólogo (Q.F.B.).

Al realizar este trabajo monográfico se pretende dar a conocer el perfil que debe tener el profesionista que pueda ó quiera participar en uno de los tantos procesos que hay en la industria farmacéutica siendo este el caso del QFB como "Monitor Clínico"; ya que se tiene la formación profesional para realizar esta actividad de manera correcta, por su amplio conocimiento tanto en procesos de control, desarrollo y producción de medicamentos, como en leyes, normas y requerimientos regulatorios usados en la Industria Farmacéutica.

A manera de ejemplo estas son algunas de las múltiples características que debe cumplir el profesionista que quiera desarrollarse como Monitor de un Estudio Clínico, y es que deberá conocer los puntos más relevantes de las Good Clinical Practices (GCP por sus siglas en inglés) ó Buenas Practicas Clínicas (BPC por sus siglas en español), las leyes locales relevantes y hacer llegar copia de esta información al comité de ética, también que da dentro de sus funciones recavar todo lo concerniente al investigador y co-investigadores del medicamento en estudio, realizar un informe final, así como recabar nombres, firmas e iniciales de todas las personas involucradas en el estudio.

El desarrollo de este trabajo monográfico pretende tocar los siguientes puntos:

- ✓ **Legislación Sanitaria**, el objetivo es describir la aplicación de las normas, leyes, reglamentos oficiales vigentes para el diseño y realización de los protocolos de Investigación Clínica patrocinados por la Industria Farmacéutica en México. En esta parte se contempla la importancia de los Estudios Clínicos, ya que en ellos se basan los resultados obtenidos en el trabajo previo al lanzamiento de un medicamento en el mercado, que será puesto al servicio de los clientes y de la práctica medica.
- ✓
- ✓ **Estadios de la Investigación Clínica**, comprenderá las características de cada una de las fases previas al lanzamiento de un nuevo medicamento en el mercado. (fase I: Farmacocinética y Farmacodinamia, fase II: Eficacia y dosis, fase III: Eficacia comparativa, fase IV: Post-comercialización).
- ✓
- ✓ El responsable de hacer cumplir estos puntos, así como su importancia y funciones, se denomina "**Monitor Clínico**". Hay que hacer hincapié de la importancia del monitor clínico ya que uno de los requerimientos para cumplir con este perfil, es que sea un licenciado en las ciencias de la salud, tal es el caso del Químico Fármaco Biólogo, quien puede ser el principal contacto entre el patrocinador y el ó los investigadores.
- ✓

- ✓ **Monitoreo Clínico.** Es el punto más importante en el desarrollo de este trabajo monográfico, ya que en el se abordaran diversos temas para conocer como se establecen los caminos de prueba que se tienen que realizar a los nuevos medicamentos, con la finalidad de obtener un conocimiento completo acerca de los mismos, de acuerdo con las BPC (Buenas Practicas Clínicas), y el requerimiento sanitario vigente para dichos medicamentos.

Al abordar todos estos puntos, se pretende resaltar el trabajo del Químico Farmacéutico Biólogo, como un profesionista que puede estar involucrado no solo en los procesos de producción de medicamentos de cualquier índole, como un ejemplo estarían los productos de carácter clínico, siendo uno de los protagonistas en la conducción de un Estudio Clínico de un Nuevo Fármaco, ocupando un lugar como “Monitor Clínico” de dicho estudio, y así darle cause a todo un trabajo de investigación, producción, monitoreo y requerimientos regulatorios de carácter internacional ó conforme las leyes locales vigentes en México; teniendo esto como objetivo autorizar el lanzamiento de un Nuevo Fármaco al mercado; dejando en claro como normas éticas dos principios muy importantes; primero la seguridad y segundo el bienestar del consumidor.

CAPITULO I

Organismos Internacionales que sirvieron de Base para la regulación de Nuevos Medicamentos.

Después de la segunda guerra mundial, la práctica médica comenzó a cambiar radicalmente. El mercado farmacéutico mundial fue invadido por diferentes medicamentos. Esta explosión farmacológica trajo grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían a graves incapacidades físicas e incluso a la muerte; y que desde entonces pueden ser curadas sin dejar secuelas indeseables. Este progreso no sólo se ha dado en el campo de la terapia farmacológica, sino que también se ha extendido hacia otros campos de la medicina.

Con el descubrimiento de los primeros antibióticos y otros medicamentos nuevos, se necesitaba una manera confiable de determinar qué funcionaba y que no. También se necesitaban maneras de determinar cuáles de los numerosos remedios disponibles en ese momento eran seguros para que las personas los usaran. Entonces se crearon algunos estudios que se probaron, y a menudo se compararon, los tratamientos en un grupo específico de personas. Los resultados de estos estudios clínicos demostraron ser más útiles en vez de depender de sí algo funcionaba o no en una o varias personas.

Es así que cualquier estudio practicado en seres humanos ha sido cuestionado a lo largo de la historia, ya que antes no era posible determinar de manera exacta las consecuencias a corto y largo plazo que podría ocasionar la administración de un nuevo fármaco en el ser humano es por esto que se procedió a regular, legislar y aplicar la ética profesional a todo estudio que implicara la participación del ser humano, dando por resultado las regulaciones éticas internacionales establecidas para los ensayos clínicos.

1.1. Regulaciones éticas internacionales para los ensayos clínicos.

- ***El Código de Nüremberg (1947)*** colocó la primera piedra de una ética médica que establece el consentimiento voluntario del sujeto humano, y también la obligatoriedad de establecer pre-requisitos científicos, para realizar estudios de investigación clínica. En cuanto a la responsabilidad del médico se hablaba sólo de su conciencia profesional. ⁽⁴⁾
 - ***Primera Declaración de Helsinki (Junio 1964)***. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables. ^(1,2,4)
 - ***Segunda Declaración de Helsinki (Helsinki II- octubre de 1975)***, significó una ruptura con lo anteriormente establecido en la ética de las investigaciones biomédicas. En esta reunión se estableció una distinción clara entre "una investigación con fines esencialmente de diagnóstico o terapéutica respecto al paciente" y "una investigación cuyo objeto esencial es puramente científico y sin finalidad diagnóstica o terapéutica respecto al paciente". En cuanto a la protección de las personas se plantearon tres aspectos que muestran un avance significativo en la esfera de los ensayos clínicos. ^(1,2)
- 1) En primer lugar, se indicaba que "los intereses del sujeto deben siempre pasar delante de los de la ciencia y la sociedad".
 - 2) En segundo lugar, se establecía el consentimiento libre y claro del sujeto con plenas facultades físicas, psicológicas y en caso de "una situación de dependencia" como por ejemplo la incapacidad legal o física de un menor o adulto (enfermos mentales) se debían tener en cuenta

precauciones especiales.

- 3) En tercer lugar, la ética pasaba a un primer plano, pues todo proyecto de experimentación debía definirse explícitamente en un protocolo sometido a dictamen por un comité independiente; debía además, contener un capítulo que planteara las consideraciones éticas previstas en el estudio y justificar las razones por las cuales iba a realizarse en sujetos humanos.
- **El Informe Belmont**, éste documento fue elaborado por una Comisión del Congreso Norteamericano, enunciaba los principios éticos básicos que deben animar la investigación clínica: el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia; a partir de los cuales se pueden formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas, de aplicación práctica en la investigación clínica con seres humanos. Para lo cuál se añadió otro principio a los tres de primeros de la segunda declaración de Helsinki el cuál enunciaba lo siguiente:
- 4) El de no maleficencia; al definir como maleficente la realización de un ensayo clínico que no tenga validez científica, ya sea porque la hipótesis o el diseño no sean justificables, o porque no sean metodológicamente correctos. ⁽²⁾
- **Guías Éticas Internacionales en Investigación Biomédica (1981) (Declaración de Manila)**, elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS a la cual pertenece México) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), acentuaba más el carácter estrictamente ético de los ensayos clínicos. En cuanto al consentimiento de los sujetos se planteaba: "el consentimiento claro constituye una salvaguarda imperfecta para el sujeto, y en todos los casos deberá completarse con un examen ético independiente de los proyectos de investigación". Se precisaba que ciertos individuos (niños, disminuidos mentales y personas totalmente ignorantes de los conceptos médicos modernos) eran declarados incapacitados para dar su consentimiento. Con respecto a los países en vías de desarrollo, se recomendaba contar con un jefe respetado de la comunidad para obtener la adhesión de las personas y se condenaban las diversas estrategias de los investigadores para hallar en los países del Tercer Mundo personas que les sirvieran de campo de experimentación. Se exigía la formación de los Comités de Revisión y Ética, formados por profesionales no vinculados con los investigadores del proyecto ni con su institución, quienes estaban encargados de regular deontológicamente las premisas del ensayo y de velar por los derechos y problemas vinculados con los sujetos que intervenían en estos estudios. ⁽²⁾
 - **En Francia La Ley Huriet (1988-1989)**, no fue aceptada por el código civil francés; porque abre una brecha para el comercio del cuerpo humano (venta de sangre, de células, de órganos, de "funciones"); al expresar en uno de sus artículos: "En medicina, el cuerpo humano se contempla, además, como un objeto parcelizado... la reivindicación de cada sujeto a la libertad individual absoluta se traduce, para algunos, en el derecho de todo ser humano a disponer de su cuerpo". Como se observa, este planteamiento induce a que toda una población sea "prestada" a participar en la Investigación Clínica y a ser introducida en el espacio del liberalismo económico. En otro artículo, dicha ley también se refiere a que la participación de sujetos sanos en Investigaciones Biomédicas, sería modestamente "indemnizada" (20 000 francos al año como máximo). ⁽²⁾

Como se puede ver, la ley Huriet se opone a lo expresado en el artículo 19 del Código de Deontología Médica el cual enuncia lo siguiente:

Artículo 19.- La medicina es una profesión noble y elevada y no un simple comercio. La conducta del médico debe ajustarse siempre y por encima de toda consideración, a las normas morales y de

justicia, probidad y dignidad. El médico no debe ejercer, al mismo tiempo que la medicina, otra actividad incompatible con la dignidad profesional. ⁽³⁾

De la anterior definición, se infiere que la deontología profesional es la moralidad del trabajo profesional intrínsecamente considerado (Decreto del 28 de junio de 1979) ⁽³⁾, en el cual se expone que "el empleo en un enfermo de una terapéutica nueva puede contemplarse sólo después de estudios biológicos adecuados, bajo una vigilancia estricta y si esta terapéutica puede representar un interés directo para la persona".

Es por esta razón que se procedió a realizar un conjunto de normas que tuvieran como función principal que al aplicarse asegurara públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en el ensayo clínico, de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki (**Apéndice B**), a la vez que garantizara la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico dando por resultado las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) o de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés).

1.2. Normas Éticas Internacionales en la Actualidad

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC por sus siglas en español ó GCP por sus siglas en inglés), así como las también denominadas Guías para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (**ICH's por sus siglas en inglés**) son las normas o guías a las que se apegan, si no todas, si la mayoría de las diferentes naciones, siendo estándares internacionales de calidad ética y científica para el diseño, realización, registro e informe de estudios que involucran la participación de sujetos humanos.

Las actuales guías son herederas de una serie de normas u obligaciones que han ido formulándose por diferentes autoridades en el curso de los años, entre ellas las "Obligaciones para el Monitor y el Promotor" formuladas por la Food and Drug Administration (FDA) americana en 1977, las "Obligaciones para el investigador" de la misma FDA en 1978 y 1988, las "Nordic Guidelines" en 1989, las primeras Directrices Europeas de Julio de 1991, las Recomendaciones BPC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994 o las normas BPC de la ICH en 1997; establecen que los pacientes que participan en estudios para evaluar nuevas variantes terapéuticas deben dar su consentimiento de forma voluntaria, libre y sin coacción; una vez que hayan sido informados de los objetivos, beneficios y riesgos de éste, así como de las alternativas terapéuticas existentes, tal como prescriben las normas éticas internacionales (ICH's).

- En la Guía de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización, conocida por las siglas ICH (1997), enuncian que un ensayo debe ser iniciado y continuado sólo si los beneficios previstos justifican los riesgos. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo son los aspectos más importantes que se deben tener en cuenta y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

El principal objetivo de una Guía para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), es proporcionar un estándar unificado de criterios para la Unión Europea, Japón, y los Estados Unidos, así como en Australia, Canadá, los Países Nórdicos y los países pertenecientes a la Organización Mundial de la Salud (OMS), a la cual pertenece México; forman parte como miembros fundadores de la ICH las autoridades reguladoras de la Unión Europea, de los Estados Unidos de Norteamérica y del Japón, y las asociaciones de la industria farmacéutica de estos mismos países. También forman parte como miembros observadores, la OMS, Canadá y así como la

Federación Internacional de la Industria Farmacéutica.

Esta guía debe desarrollarse considerando las Buenas Prácticas Clínicas vigentes adoptadas por estas naciones y esto es con el fin de proteger en todo momento al paciente o sujeto involucrado en el Estudio Clínico.

Todo dato clínico que se genere u obtenga será considerado válido al presentarse a las autoridades reguladoras, demostrando su confiabilidad por medio de la documentación adecuada, y que se ha cumplido con las normas de Buenas Prácticas Clínicas durante la realización del estudio.

Esto se hizo con el fin obtener el consentimiento informado del paciente involucrado en el estudio clínico; por lo que las obligaciones que deben cumplir los Comités Institucionales de Revisión han sido descritas detalladamente por la Food and Drug Administration (FDA); en donde se enuncia que el respeto por las personas requiere que los sujetos implicados en el estudio clínico sean informados, en el grado de sus capacidades y nivel intelectual para que:

- ✓ Puedan comprender la información que contiene el consentimiento informado.
- ✓ Tengan tiempo suficiente para analizarla, considerarla o cuestionarla.
- ✓ Y puedan conocer detalladamente qué procedimientos de investigación serán utilizados con él durante el ensayo, sus beneficios y riesgos, la existencia de otros procedimientos y terapias alternativas en caso de que existieran.

En esta parte del estudio, el investigador debe cerciorarse que los sujetos han comprendido y asimilado correctamente esa información. Otro aspecto ético de importancia, radica en la obligación que tiene el investigador de registrar y comunicar todos los sucesos adversos que se observan en el curso de un ensayo clínico a los comités de revisión y ética y a las autoridades regulatorias responsables del control y registro de los medicamentos.

El objetivo de esta medida es asegurar una adecuada valoración de la seguridad que ofrece el nuevo fármaco y a la vez lograr que los pacientes incluidos en la investigación, no se hallen sometidos a riesgos mayores que los previstos inicialmente, esto es la parte ética primordial, pero también es de todos conocido que la Industria Farmacéutica es un negocio; por lo cual se tiene que visualizar en gran parte de este modo, es así que hace algunos años la mayor parte de las Investigaciones Biomédicas se realizaban en los países desarrollados, por ser éstos los que cuentan con los medios económicos y tecnológicos necesarios. Esta situación ha ido cambiando y actualmente, varios de estos países acuden ahora a los países en vías de desarrollo para llevar a cabo este tipo de estudios, impactando en el costo del desarrollo de nuevos medicamentos y en algunas veces en la ética profesional por las siguientes razones:

- ✓ La realización de los ensayos clínicos en países en vías de desarrollo se hace mucho menos costosa.
- ✓ Existen mayores facilidades para eludir las regulaciones éticas de los países desarrollados, pues en muchas naciones del tercer mundo todavía no se han expedido las normas jurídicas que establecen la vigilancia ética de los ensayos clínicos. En algunos lugares sí existen tales normas, pero las personas responsables de asumir la labor de vigilancia, no son debidamente identificadas o no tienen la preparación adecuada.

- ✓ Algunos problemas de salud son propios de ciertas regiones del mundo y para estudiarlos, a veces es necesario acudir al medio ambiente característico de los países en vías de desarrollo; porque algunas enfermedades sólo aparecen en el clima de estos países y existen menos hábitos higiénicos, entre otras causas.
- ✓ También hay que considerar los Factores Genéticos de Raza. Una de las causas por las que a veces no se pueden desarrollar y/o aplicar estudios de carácter clínico. Esto es debido al carácter genético de una población; ya que los Estudios Clínicos no pueden ser evaluados y se ve truncada la investigación para un medicamento en específico; dando por consiguiente que el medicamento en estudio solo puede ser aplicado en ciertas regiones del mundo; tomemos por ejemplo las alergias o asma las cuales afectan más a los hispanos que a otra raza debido sus factores genéticos.
- ✓ Se proclamó una Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. Este documento fue aprobado en la Reunión del Comité de Expertos Gubernamentales de la UNESCO, el 25 de julio de 1997, en París. La aprobación final fue dada en la 29ª Asamblea General de la UNESCO, el 11 de noviembre de 1997. **(Apéndice G, ⁽⁴⁾)**

Por otra parte, las regulaciones internacionales abogan por que la persona candidata a participar en la investigación tiene la libertad de abstenerse de participar o de retirarse cuando así lo desee. En grupos sociales pequeños, característicos de las comunidades rurales, existe una presión muy fuerte de la comunidad sobre cada miembro, la cual influye definitivamente en la toma de decisiones, ocasionando que el sujeto siga participando o no en el estudio aún cuando no se interesa por ello.

A veces se establece una diferencia entre la función que cumple el consentimiento con conocimiento de causa y la que cumple el documento que lo contiene. Este documento trata de proteger los intereses del investigador y de la institución y a la vez, al sujeto que participa en la investigación. En poblaciones con alto índice de analfabetismo, un documento redactado en términos difíciles de comprender puede indirectamente obligar a tales personas a esperar cosas inesperadas, lo que puede ocasionar que participe un mayor número de sujetos sin verdadero conocimiento de causa u originar reacciones de rechazo y desconfianza.

Es razonable afirmar que los principios bioéticos en los ensayos clínicos, aún no son de conocimiento universal, como se expresa en una de las declaraciones de la asamblea mundial de la salud con respecto a los aspectos éticos de los ensayos clínicos, éstos fueron concebidos esencialmente para ser puestos en práctica en los países desarrollados o en las zonas más urbanizadas de los países en vías de desarrollo.

Como se podrá ver la evolución en la regulación de un Nuevo Medicamento fue una tarea ardua, primero porque había que tener normas que cumplieran con lo esencial “proteger” al ser humano, cuando éste era utilizado como el campo de estudio y que cada país adoptara estas normas para regular y estandarizar todo estudio en seres humanos; y tal vez no utilizando las normas de manera completa, pero si de algún modo que se fueran adecuando al lugar donde se procediera a realizar un Estudio Clínico según las leyes locales vigentes para que todo medicamento puesto en el mercado fuera todo lo seguro posible.

CAPITULO II

Etapas de Investigación, Estudio y desarrollo de Medicamentos

La investigación de una nueva molécula que se pretende utilizar como un nuevo fármaco, o para mejorar uno ya existente conlleva diversos factores que nos darán la pauta para saber si vale la pena invertir tanto en gastos de pruebas, estudios, etc., que determinaran las propiedades tanto físicas como químicas, de la nueva molécula, que podría ser utilizada ya como medicamento si se comprueban sus propiedades farmacológicas, por lo cual siempre hay que tener en cuenta que existen procedimientos para estandarizar esta investigación, uno de los pasos mas importantes en el desarrollo de un Nuevo Medicamento es la Prueba Clínica.

2.1. La Prueba Clínica o Ensayo Clínico.

Este es a grosso modo un estudio de investigación para responder específicamente a ciertas preguntas acerca de nuevos tratamientos o vacunas relacionadas a una condición de salud, como por ejemplo el tratamiento contra el Cáncer, por mencionar algún padecimiento. Las pruebas clínicas se utilizan para determinar si los nuevos fármacos o tratamientos carecen de riesgos así como, si son efectivos. También se utilizan para determinar la mejor manera de utilizar un tratamiento estándar.

Todas las pruebas clínicas se basan en una serie de reglas denominadas protocolo, que describe qué tipo de personas puede participar, el programa, las dosis del tratamiento, y cuánto tiempo dura el mismo.

Ya que se ha definido de manera resumida las causas por las que se tienen que emplear normas para llevar a cabo un estudio o ensayo clínico a continuación se enunciará la metodología para comenzar dicho estudio.

2.2. Síntesis y Obtención de la Molécula en Estudio ó Síntesis del Fármaco.

Para comenzar, se debe producir una cantidad suficiente del compuesto que se pretende estudiar, para determinar sus propiedades fisico-químicas, su estabilidad, solubilidad, etc. Posteriormente se debe desarrollar un método razonablemente y eficiente para su producción, con el fin de obtener varios gramos de la molécula, y si en dado caso se observa al final del estudio que presenta alguna actividad terapéutica, realizarlo a gran escala.

Por principio de cuentas, con los gramos ó incluso nanogramos obtenidos de la molécula, se realizarán estudios en tubos de ensayo (*In vitro*) para buscar por ejemplo:

- Efectos sobre sistemas celulares (preparaciones enzimáticas purificadas).
- Efectos sobre células animales ó humanas en cultivo.

Cualquiera que sea el origen del descubrimiento del compuesto químico, el siguiente paso será confirmar su estructura y proceder a caracterizarlo por medio de técnicas analíticas adecuadas. Así mismo, el químico responsable deberá verificar que se cuentan con cantidades suficientes del compuesto puro (lo cual representa un alto grado de dificultad) para efectuar la evaluación biológica correspondiente.

2.3. Definición de Ensayo Clínico.

Después de que un nuevo principio activo ha sido suficientemente evaluado en modelos “*In vitro*” y en estudios animales, empieza la investigación clínica en humanos, lo que se conoce como ensayos clínicos. Hasta que no se dispone de suficiente información sobre síntesis química, estabilidad, actividad farmacológica, toxicología y farmacocinética en animales, no se permite la administración de un nuevo compuesto a seres humanos. El laboratorio promotor tiene la obligación de preparar un amplio informe con todos los datos preclínicos disponibles y el plan de desarrollo clínico de un producto, que se debe presentar junto con el protocolo del primer ensayo clínico para que dé su aprobación y comenzar los estudios en seres humanos. En donde **“se entiende por ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos orientada hacia alguno de los siguientes fines”**:

- ✓ Hacer manifiesto de sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- ✓ Establecer la eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- ✓ Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.
- ✓ Los ensayos clínicos después de ser diseñados deben ser aprobados por un comité de bioética, los pacientes que forman parte deben conocer los objetivos del estudio, sus riesgos y beneficios y firmar el consentimiento informado. Los pacientes podrán abandonar el estudio cuando quieran. El ensayo clínico finaliza cuando acaban los plazos de tiempo definidos en el protocolo, o cuando de forma prematura son manifiestamente perjudiciales o beneficiosos los efectos en el brazo experimental.⁽⁵⁾

2.4. Etapas de un ensayo clínico y desarrollo de medicamentos.

¿Qué es un ensayo clínico?

Un ensayo clínico en medicina es un tipo de estudio clínico en el que se investigan y evalúan nuevos fármacos o tratamientos médicos con un protocolo de investigación estrictamente controlado y por lo regular se aplica en seres humanos, para aumentar el conocimiento sobre el tratamiento de alguna enfermedad de interés.

Se ha propuesto que en la práctica médica se empleen sólo los medicamentos y procedimientos que hayan demostrado mayor eficacia y eficiencia con respecto a los terapéuticos mostrados.

En la práctica médica actual un ensayo clínico aleatorio controlado de una terapéutica contra otra, es la norma aceptada; por la cual se juzga la utilidad de un tratamiento. ^(6,7)

El diseño del estudio debe contemplar básicamente:

La ética y justificación del ensayo.

La población susceptible de ser estudiada.

La selección de los pacientes con su consentimiento a participar.

El proceso de aleatorización.

La descripción minuciosa de la intervención.

El seguimiento exhaustivo que contemple las pérdidas y los no cumplidores.
La medición de la variable final.
La comparación de los resultados en los grupos de intervención y control.

2.5. Consideraciones metodológicas.

El protocolo del ensayo debe estar claramente desarrollado y escrito antes del proceso de selección de los pacientes.

Los detalles de cómo se realizarán cada una de las actividades del ensayo, no son necesarios que se incluyan en el protocolo; siempre y cuando exista un manual del investigador y unos procedimientos normalizados de trabajo en que sí se incluyan dichos detalles.

2.6. Aspectos metodológicos más relevantes en el diseño de un ensayo clínico.

Apartados del protocolo de un Ensayo Clínico

- ✓ Resumen.
- ✓ Índice.
- ✓ Información general:
 - Título del ensayo.
 - Identificación del promotor.
 - Investigador(es) principal(es).
 - Centros en los que se prevé realizar el ensayo.
 - Fase del ensayo.
- ✓ Justificación y objetivos.
- ✓ Tipo de ensayo y diseño del mismo.
- ✓ Selección de sujetos.
- ✓ Descripción del tratamiento.
- ✓ Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta.
- ✓ Acontecimientos adversos.
- ✓ Aspectos ético-legales:
 - Consentimiento informado.
 - Póliza de seguros.
 - Indemnización.
- ✓ Consideraciones prácticas.
- ✓ Análisis estadístico.
- ✓ Documentación complementaria:
 - Contratos relacionados con el ensayo clínico.
 - Presupuesto.
 - Distribución de gastos.
- ✓ Cuaderno de registro de datos.
- ✓ Manual del investigador.

✓ Procedimientos normalizados de trabajo:

✓

- Identificación y calificación del equipo investigador.
- Procedimiento de archivo de la documentación.
- Procedimientos de monitorización.
- Regulación de los procedimientos de suministro.
- Procedimiento de notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados.
- Procedimiento para proporcionar información adecuada al sujeto y consentimiento informado.

2.7. Justificación y objetivos

En este apartado se debe indicar toda la información relevante y las evidencias científicas que apoyen la realización del estudio. Es evidente que el ensayo depende de la pregunta a investigar, que debe ser científica y médicamente relevante. El tamaño de muestra dependerá del objetivo principal, que debe estar claramente definido. Si existiesen objetivos debe quedar claramente de manifiesto que se pretende valorar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética o la búsqueda de dosis de un fármaco.

2.8. Tipo de ensayo clínico

La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo dependen sustancialmente del diseño. En este apartado se debe incluir:

- ✓ Descripción del tipo de ensayo que se va a realizar (como, por ejemplo: doble ciego, controlado con placebo, cruzado o paralelo...).
- ✓ Tipo de control (placebo u otros).
- ✓ Descripción detallada del proceso de aleatorización (procedimiento y consideraciones prácticas).

2.9. Selección de los sujetos

- ✓ Criterios de inclusión y exclusión.
- ✓ Criterios diagnósticos para las patologías en estudio.
- ✓ Número de sujetos previstos y justificación de dicho tamaño de muestra.
- ✓ Variables que se estudiarán en cada sujeto, con su escala de medida y calendario de retiro.
- ✓ Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas y los abandonos.
- ✓ Tratamiento de las pérdidas en la pre-aleatorización.
- ✓ Duración aproximada del periodo de reclutamiento en función del número de pacientes disponibles.

2.10. Descripción del tratamiento

- ✓ Descripción de la dosis, intervalo, vía y forma de administración y duración del tratamiento o ensayo.
- ✓ Criterios de modificación de pautas a lo largo del ensayo.

- ✓ Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos.
- ✓ Especificación de la "medicación de rescate" en los casos en que proceda.
- ✓ Normas especiales del manejo de fármacos en estudio.
- ✓ En caso de tratamientos no permitidos, especificar el período de tiempo mínimo transcurrido desde su suspensión hasta que el sujeto pueda ser incluido en el estudio.
- ✓ Medidas para valorar el cumplimiento terapéutico.

2.11. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta

- ✓ Enfermedad o trastorno a estudiar.
- ✓ Variable principal de valoración.
- ✓ Número y tiempo de las visitas durante el mismo, especificando las pruebas o exploraciones que se realizarán para la valoración de la respuesta.
- ✓ Descripción de los métodos (radiológicos, de laboratorio...) utilizados para la valoración de la respuesta y control de calidad de los mismos.

2.12. Acontecimientos adversos

- ✓ Indicación de la información mínima que se deberá especificar para los acontecimientos adversos (descripción, gravedad, duración, secuencia temporal, método de detección, tratamiento administrado en su caso; causas alternativas, factores predisuestos...)
- ✓ Indicar criterios de se van a utilizar.
- ✓ Establecer los procedimientos para la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados.
- ✓ Anexar un modelo de hoja de notificación de acontecimientos adversos a las autoridades sanitarias.

2.13. Aspecto Éticos-Legales.

- ✓ Consideraciones generales: aceptación de las normas nacionales e internacionales al respecto (Declaración de Helsinki), Normas de Buena Práctica Clínica, etc. (**Apéndice B, Apéndice H**)
- ✓ Información que será proporcionada a los pacientes y tipo de consentimiento que será solicitado en el ensayo clínico.
- ✓ Especificación de quién tendrá acceso a los datos, con el fin de garantizar su confidencialidad.
- ✓ Contenidos del presupuesto del ensayo clínico (compensación para los pacientes del ensayo, investigadores...) que deben ser comunicados al comité ético de investigación clínica correspondiente.
- ✓ Garantía de la existencia de una póliza de seguro o indemnización suscrita y característica de la misma.

2.14. Consideraciones prácticas.

- ✓ Especificar las responsabilidades de todos los participantes en el ensayo clínico.
- ✓ Especificar las condiciones de archivo de datos, su manejo, procesamiento y correcciones.

- ✓ Identificación de las muestras de investigación clínica y responsables de su suministro y conservación, así como del etiquetado de las mismas.
- ✓ Condiciones de publicación.

2.15. Valoración de un ensayo.

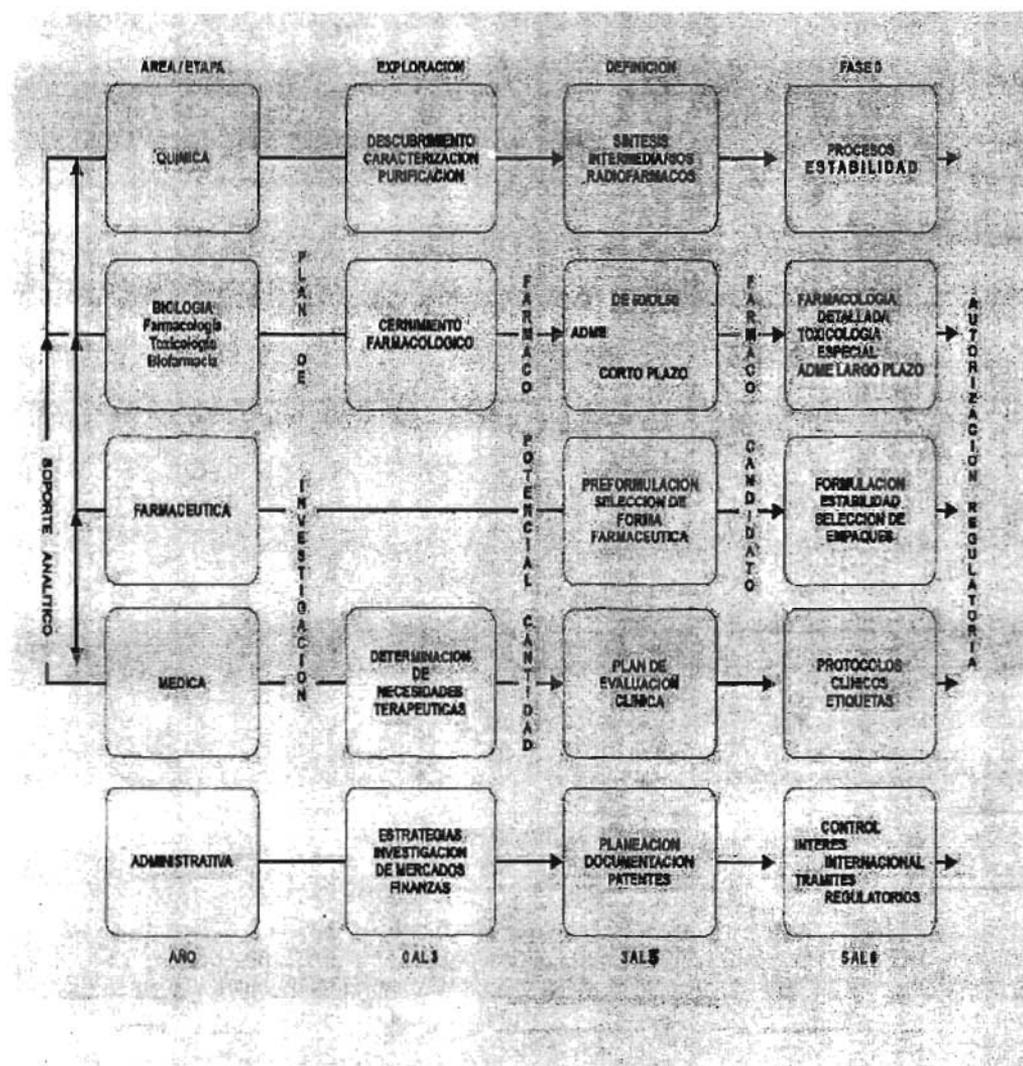
La valoración que de un ensayo clínico deben contemplar los comités de investigación clínica, comprende los siguientes criterios:

1. Evaluación de las partes similares del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica o la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible de sujetos y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, contenidas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
2. Evaluación de la similitud del o de los equipos formados por los investigadores para el ensayo clínico propuesto. En este apartado hay que tener en cuenta la experiencia y capacidad investigadora de cada uno de ellos, para llevar a cabo el estudio.
3. Evaluación de la información escrita sobre las características del ensayo clínico que se dará a los posibles sujetos de la investigación, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.
4. Comprobación de la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o de muerte atribuible al ensayo clínico y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades especificadas por la legislación.
5. Conocimiento y evaluación del alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación.

Aunque los investigadores tienen la obligación de revisar críticamente el estudio y sus hallazgos y presentar suficiente información para que se pueda evaluar adecuadamente el ensayo. Se considera que el conocimiento metodológico de los diferentes aspectos de un ensayo clínico ayudan a valorar la calidad de la evidencia científica y, en definitiva, ayudan a mejorar el cuidado de los pacientes, que es el objetivo fundamental del estudio clínico.

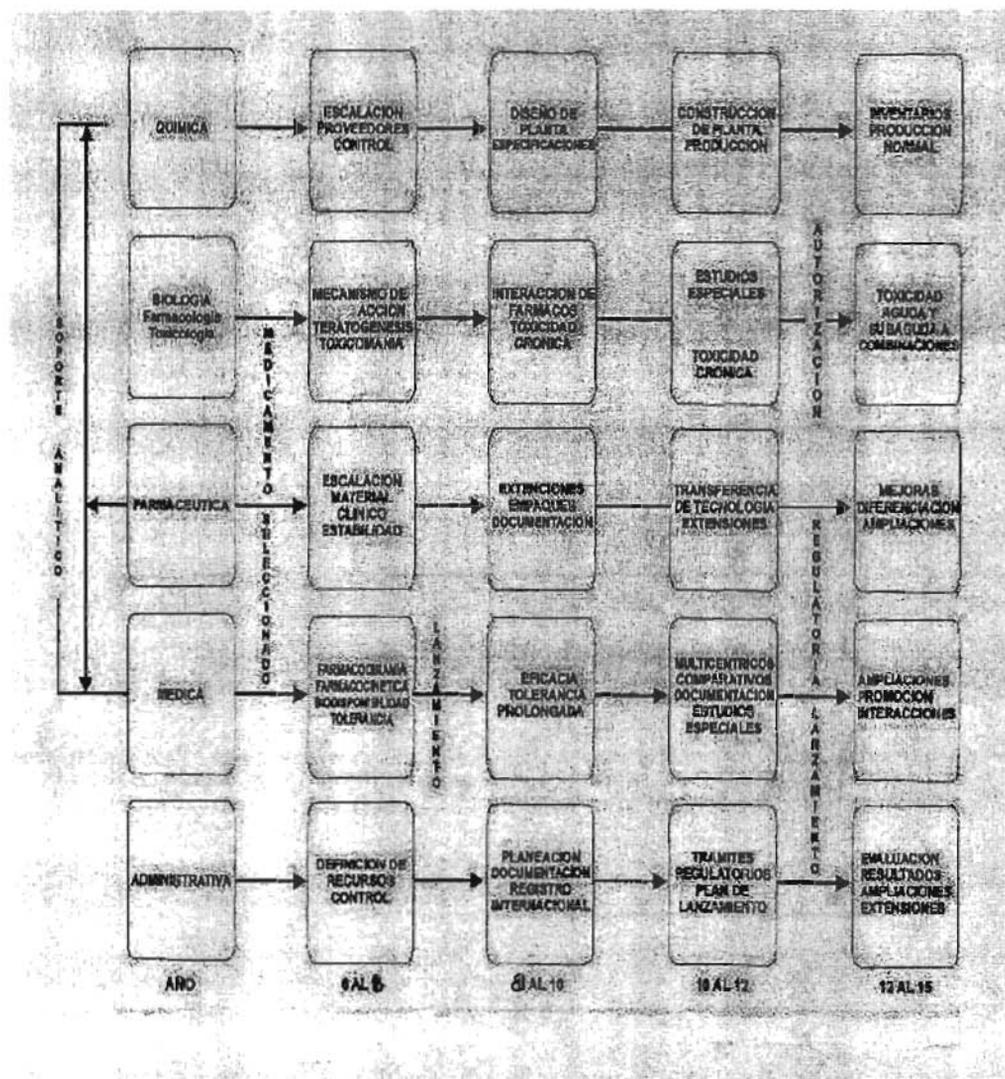
Si bien el orden de las primeras etapas de estudio y el tiempo general en que se realiza la investigación, así como el desarrollo de un medicamento nuevo, varían en gran medida, la mayoría de las actividades que se llevan a cabo son generalmente constantes. **Fig. 2.15.1 y 2.15.2**

FIGURA 2.15.1.



CUADRO 2.15.1 Esquema General de Actividades Desarrolladas en la Investigación de un Nuevo Medicamento, PARTE A .ANÁLISIS PRECLÍNICO.

FIGURA 2.15.2



CUADRO 2.15.2 Esquema general de actividades desarrolladas en la Investigación de un Nuevo Medicamento, PARTE B. CLÍNICA.

Estos esquemas presentan diferentes especialidades que intervienen en un estudio y las actividades que se realizan para investigar y desarrollar un Nuevo Medicamento. De estos esquemas solo la parte que nos interesa abordar en este trabajo es la parte MÉDICA, la cual se ira detallando conforme se extiendan los temas a desarrollar según el objetivo de este trabajo monográfico de actualización.

CAPITULO III

Etapas de Investigación.

Los farmacólogos, los biólogos y otras especialidades relacionadas, emplearán una multitud de técnicas sofisticadas para observar, reportar y analizar los efectos primarios y secundarios que podría tener la sustancia en el hombre, las cuales van desde el tratamiento *In vitro* de partículas subcelulares (por ejemplo metabolismo en cromosomas hepáticos, modificaciones de la respiración y mitocondrias, etc.), el uso del tubo de cultivo, tejidos u órganos aislados *In vitro* (para constatar, por ejemplo, el aumento de la contractilidad cardíaca, el aumento del tono uterino, etc.) o determinarán la posible actividad antibacteriana, antiviral y antitumoral de los compuestos, con una metodología tal que permitirá evaluar concentraciones tan pequeñas como nanogramos y aun picogramos. Inclusive hay más de 350 modelos o sistemas de funcionamiento en ciertos órganos similares a los humanos y existen guías y recomendaciones generales de Organismos de Salud Internacionales para realizar este tipo de investigación.

En el cernimiento farmacológico, se buscare demostrar la hipótesis de que el nuevo compuesto tiene o no utilidad en determinado padecimiento humano.

La nueva sustancia se administrara tanto por vía parenteral, como oral (de tal manera que prontamente se comienza a tener una idea de su absorción en el tracto digestivo) a unos cuantos animales de experimentación sanos y anestesiados (por lo general especies de roedores) y los efectos serán observados detalladamente.

Una vez que la molécula es sintetizada o extraída de fuentes naturales, comienza un largo recorrido. Se llama etapa Preclínica al conjunto de estudios de laboratorio, que se determinan en animales, como por ejemplo ratas o ratones (físico-químicos, toxicológicos, farmacológicos, etc.).

3.1. Etapa: Preclínica.

En la etapa preclínica se incluyen cuatro " ETAPAS " para determinar el índice de toxicidad del nuevo medicamento.⁽⁸⁾

1. Toxicidad Aguda.
2. Toxicidad Sub-aguda.
3. Toxicidad sub-crónica.
4. Toxicidad Crónica.

Etapa preclínica: Toxicidad.

Una vez estudiados los efectos *in Vitro*, se procede a evaluar preliminarmente la toxicidad del fármaco (ejemplo dosis letal 50 (DL₅₀, y el perfil de toxicidad aguda).

Esto se realiza generalmente en ratones, por varios motivos:

1. Su pequeño tamaño permite utilizar dosis modestas del nuevo fármaco (punto importante, porque la síntesis de cada gramo debe haber costado decenas de miles de dólares).
2. Hay procedimientos estandarizados para evaluar la toxicidad aguda en esta especie.

Uno de estos procedimientos implica la administración de dosis logarítmicamente crecientes a distintos lotes de ratones, de modo que se pueda determinar la dosis efectiva 50 o DE₅₀ (dosis que genera el efecto terapéutico deseado en 50% de los animales de experimentación) y la dosis letal 50 o

DL₅₀ (la que mata al 50% de ellos).

El cociente: DL₅₀/ DE₅₀ se conoce con el nombre índice terapéutico. Una droga es considerada más segura cuanto mayor sea su índice terapéutico. Es importante recordar, sin embargo, que este cociente es generado por estudios de toxicidad aguda, por lo que no brinda información sobre posibles efectos a largo plazo.

A fin de satisfacer los requisitos de las autoridades regulatorias, es frecuente que se realicen estudios de toxicidad aguda en otra especie roedora (típicamente, ratas) y al menos en una especie no roedora (típicamente, perros y/o cerdos), a fin de obtener evidencia preliminar sobre diferencias inter-especies en la respuesta al fármaco. Es muy importante realizar simultáneamente los estudios de farmacocinética en estas diferentes especies animales para obtener la toxicidad aguda que afecta a una y a otra especie.

Los estudios en animales, y especialmente la toxicología preclínica, han sido criticados por diversos grupos, debido a la percepción de crueldad innecesaria que con llevan.

¿Es realmente imprescindible hacer sufrir y morir a tantos animales?

¿Es posible reemplazar estos ensayos con experimentos en sistemas enzimáticos purificados, o en células en cultivo?

Algunos grupos han recurrido a la violencia para reclamar un mejor trato a los animales de experimentación, y para exigir el acelerado desarrollo de métodos alternativos de evaluación preclínica y es aquí que donde principia de manera formal los estudios de toxicidad.

1) Etapa preclínica: Toxicidad aguda.

La toxicidad aguda tiene por objeto determinar los efectos de una dosis única y muy elevada de una sustancia. Usualmente, el punto final del estudio es la muerte del animal y la toxicidad aguda se expresa por la dosis letal 50, que viene a representar más o menos la dosis de la sustancia que produce la muerte en el 50% de los animales de experimentación. La observación de los animales se lleva a cabo después de la administración de la sustancia y dura hasta 14 días, después de los cuales los animales son sacrificados y autopsiados. En general, la prueba se realiza con 5 grupos de 10 animales de cada sexo, aunque existen algunos métodos abreviados que intentan reducir el número de animales a sacrificar. La determinación de la DL₅₀ se suele llevar a cabo en rata y ratón por al menos dos vías de administración entre las cinco posibles (intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea y oral). En el perro y otros animales de tamaño parecido, el punto final del estudio no suele ser la muerte del animal, sino la determinación de la dosis que produce unos severos efectos adversos.

2) Etapa preclínica: Toxicidad sub-aguda.

Una vez conocida la toxicidad aguda, se pasa al estudio de toxicidad sub-aguda (los animales son seguidos por días-semanas).

En esta prueba, la administración del fármaco se lleva a cabo diariamente durante periodos que oscilan entre 15 días y 4 semanas. Las principales Administraciones Sanitarias requieren, antes de autorizar la administración de una dosis única de la sustancia al ser humano, que se hayan realizado

estudios de toxicidad sub-aguda en dos especies animales, una de las cuales deberá ser no roedora. En ambas especies, se suelen utilizar entre 4 y 5 dosis de sustancia (vehículo- dosis baja, dosis media - dosis alta o vehículo, dosis baja -dosis media baja, dosis media alta - dosis alta). En la rata se requieren al menos 10 animales de cada sexo para cada dosis y en el perro, al menos 4 animales de cada sexo. Muy frecuentemente, se añaden dos grupos satélite de animales (uno tratado con vehículo y otro con la dosis más alta) que no son sacrificados al final del estudio, sino que se les deja una o dos semanas para recuperarse de las posibles lesiones inducidas por el producto. Durante el estudio se controlan diariamente un buen número de parámetros (aspecto, comportamiento, peso, consumo de agua y alimento, ECG, examen oftalmoscópico, etc.) y al final los animales son sacrificados y autopsiados. Al inicio del estudio y antes de la autopsia, se toman muestras de sangre y orina para ser analizadas. La autopsia consiste en el examen macroscópico de las vísceras y tejidos y en la toma de especímenes para su examen anatómico-patológico.

3) Etapa preclínica: toxicidad sub-crónica y crónica.

Básicamente, estos estudios tienen características similares a los anteriores en cuanto al número de animales, número de dosis, observaciones, etc. Los estudios de toxicidad sub-crónica suelen durar 3 meses, mientras que los de toxicidad crónica suelen durar de 6 meses a un año, según el uso terapéutico que vaya a tener la sustancia.

Las Administraciones exigen al menos dos especies animales, una de las cuales deberá ser no-roedor para los estudios de toxicidad sub-crónica y crónica.

Toxicidad sub-crónica.

En la toxicidad sub-crónica tomemos como ejemplo lo siguiente, en el caso de un antibiótico, usado en el hombre durante periodos de 8-10 días, bastará con estudios de hasta 6 meses. Es importante decidir la forma de administrar la sustancia a los animales durante estos periodos tan largos. Si la administración con una sonda gástrica no suele ocasionar problemas en tratamientos cortos, el estrés o la posibilidad de accidentes con el sondeo deben ser considerados frente a la mayor imprecisión y otros problemas que con lleva el administrar el fármaco mezclado con el alimento (rechazo del alimento, dilución de la dosis en el tiempo, absorción diferente, etc.).

4) Etapa preclínica: Toxicidad Crónica.

Los efectos a largo plazo (toxicidad crónica) son siempre los que implican más esfuerzo de investigación: los animales deberán ser mantenidos por más tiempo, se consumirá más fármaco, se requerirá más trabajo de técnicos y profesionales especializados.

Si, por ejemplo, la sustancia es un antihipertensivo o antidiabético oral, cuya administración en el hombre se prevé dure años, la toxicidad crónica durará un año.

En resumen, los estudios de toxicidad crónica son frecuentemente abreviados o limitados. Es interesante saber que estos estudios son de crucial importancia para los pacientes y la sociedad (se analizan posibles efectos teratogénicos, mutagénicos, carcinogénicos y otros de largo plazo); pero que por los motivos anteriormente expuestos, frecuentemente se realizan en forma muy limitada y abreviada. Es raro que se estudie ampliamente la toxicidad crónica, aún de los medicamentos que están diseñados para uso muy prolongado en pacientes (por ejemplo, medicamentos para la hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, osteoporosis, etc.). Es inusual que los estudios

crónicos en animales se extiendan por más de 6 meses de exposición al fármaco, y los humanos los recibirán por toda la vida.

3.2 Etapa Clínica.

Por definición se le llama etapa clínica a la investigación realizada en humanos, siendo aplicada esta etapa desde la llamada fase terapéutica exploratoria la cual se divide en las fases de Investigación Clínica I, II, III y IV .

Una vez estudiado en tubos de ensayo y en animales, el medicamento puede estar listo para ser evaluado en humanos (o no según sean los resultados obtenidos en la Etapa Preclínica).

Debido a numerosos inconvenientes, abusos y desastres en la historia de la medicina, se ha implementado un sistema para controlar la etapa clínica en la mayoría de los países por lo cual; la autoridad sanitaria tiene la capacidad de vetar el inicio de la investigación en humanos, si considera que no se brindan suficientes garantías de seguridad. En otras palabras, la Investigación Clínica requiere autorización previa por la autoridad sanitaria nacional o local, la cual estará apegada a las normas que más se adecuen a dicho lugar. Por ejemplo en los EE.UU., la autoridad sanitaria (la FDA, o Administración de Fármacos y Alimentos) tiene 30 días corridos para efectuar observaciones a una solicitud de inicio de investigación de una nueva fármaco en humanos. Tal solicitud se conoce por sus siglas: IND (Nueva Fármaco de Investigación); otro ejemplo sería que, en Argentina, la autoridad sanitaria se ha auto-adjudicado un plazo de 90 días hábiles para el mismo trámite. En ambos casos, si al finalizar el plazo legal no ha habido objeciones o respuesta oficial, el estudio en humanos queda autorizado de oficio y por consiguiente el siguiente proceso en el desarrollo del Nuevo fármaco de Investigación (IND) que serían las Fases de Investigación Clínica I, II, III, IV.

CAPITULO IV

Fases de la Investigación Clínica.

La ciencia moderna conoce que la primera vacunación que *Louis Pasteur* practicó en 1885 en el joven *Joseph Meister*, paciente mordido por un perro rabioso, fue realizada con el objetivo de curar y a la vez probar la eficacia de este nuevo descubrimiento.

Desde esta época el deseo de experimentar en seres humanos con el fin de conocer y confirmar el efecto terapéutico de nuevos remedios era recurrente.

Después de la segunda guerra mundial, la práctica médica comenzó a cambiar radicalmente. El mercado farmacéutico mundial fue invadido por diferentes medicamentos. Esta explosión farmacológica trajo grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían a graves incapacidades físicas e incluso a la muerte; y que desde entonces pueden ser curadas sin dejar secuelas indeseables. Este progreso no sólo se ha dado en el campo de la terapia farmacológica, sino que también se ha extendido hacia otros campos de la medicina.

A partir de la aparición de accidentes tales como la epidemia de focomelia (defecto congénito en el desarrollo de una o varias extremidades) atribuida al uso de la talidomida, la cual se usó como un antiemético, así también se utilizó en el tratamiento de la gripe y náuseas, este medicamento se volvió de uso popular desde el momento en que fue lanzado al mercado en Europa en 1956; ya que incluso dosis masivas no eran letales, pero se descubrió que nacía un número creciente de bebés con deformaciones congénitas (teratogénicas) entre las madres que habían tomado este medicamento durante los tres primeros meses del embarazo a principios de la década de los 60's, la preocupación por la seguridad de los medicamentos condujo a que se establecieran regulaciones éticas internacionales y se tomaran medidas con respecto al uso adecuado de los fármacos sujetos a evaluación, derivando en las etapas de la investigación clínica.

Es por esto que ahora se tenga un mayor cuidado al autorizar el lanzamiento de un Nuevo Fármaco al mercado, primero por la seguridad y bienestar del consumidor por eso es muy importante que al comienzo de cualquier Estudio Clínico, saber lo que es un Consentimiento Informado (en el Apéndice D se muestra un ejemplo de Consentimiento Informado), descrito en las Guías para la buena práctica clínica ó GUIA ICH DE BPC; con el fin de que los principios establecidos en esta guía también pueden aplicarse a otras investigaciones clínicas que vayan a tener impacto sobre la seguridad y el bienestar de seres humanos. ⁽⁴⁾

4.1. Consentimiento Informado.

Proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su disposición a participar en un ensayo particular, después de haber sido informado de todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión del sujeto. El consentimiento informado estará documentado por medio de un formulario de consentimiento escrito firmado y fechado. ⁽²⁵⁾

4.2. Proceso de Consentimiento.

1. Es imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en un ensayo clínico.

Imprescindible: pese a comenzar el párrafo 1º de este artículo con el término imprescindible, en el apartado 6º se regula cuando "excepcionalmente se puede prescindir de este requisito".

Sujetos: Las personas sanas o enfermas, con o sin interés terapéutico particular. Los menores o

incapaces sólo podrán ser sujetos de ensayos clínicos sin interés terapéutico particular si el Comité Ético de Investigación Médica determina que se cumple todo lo siguiente:

- a) Adopción de las medidas necesarias que garanticen que el riesgo sea mínimo.
- b) Las experiencias a que van a ser sometidos son equivalentes a las que correspondan a su situación médica, psicológica, social o educacional.
- c) Del ensayo se obtendrán conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
- d) Estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo. Las mujeres gestantes o en período de lactancia sólo podrán realizar ensayos clínicos sin finalidad terapéutica cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no supone ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño y se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Resulta evidente que los grupos de sujetos objeto de especial protección como los menores, incapaces, mujeres gestantes... a los que se les someta a un ensayo clínico sin beneficio directo para su salud, el Comité deberá actuar muy diligentemente toda vez que los requisitos que se establecen " riesgos mínimos, no solo útiles, sino relevantes, que no se puedan obtener de otro modo" con lleva un análisis exhaustivo previo de dicho ensayo lo que implicará una revisión amplia y actualizada de toda la literatura científica relacionada con dicho estudio.

2. Todas las personas implicadas en un ensayo clínico evitarán cualquier influencia sobre el sujeto participante en el ensayo.

Influencia: Entendemos que una información objetiva de los riesgos que se asuman así como de los beneficios esperados y una compensación económica moderada en los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos participantes, evidencian una falta de influencia. Ya que pese a la fuerte carga de subjetividad del término influencia, esta última como todo hecho subjetivo se demuestra mediante hechos objetivos. Así contribuiremos a no inducir al sujeto participante a hacerlo por motivos que no sean beneficio directo para su salud o interés por el avance científico.

3. El consentimiento informado es el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades. El documento de consentimiento informado acredita que dicho consentimiento ha sido otorgado.

La jurisprudencia entiende que el compromiso que asume el médico con el paciente es solo de medios, no de resultados, si bien en la denominada medicina voluntaria (cirugía estética, ensayos clínicos, medios profilácticos), se exige un mayor rigor en la obligación de informar.

4. El sujeto expresará su consentimiento preferiblemente por escrito, en su defecto, de forma oral ante testigos independientes del equipo investigado que lo declaran por escrito bajo su

responsabilidad. En aquellos ensayos sin interés terapéutico particular para el sujeto, su consentimiento constará necesariamente por escrito.

Deberá el médico y no el sujeto del ensayo, probar que existió el consentimiento. La carga de la prueba corresponderá en estos supuestos al facultativo.

5. En los casos de menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal, tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal, previamente a la realización del ensayo.

6. En el caso excepcional en que por la urgencia de la aplicación del tratamiento no fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal en el momento de su inclusión en el ensayo clínico, este hecho será informado al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor por el investigador, explicando las razones que ha dado lugar al mismo. En cualquier caso, esta situación estará prevista en el protocolo del ensayo clínico aprobado por el correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica, y únicamente procederá cuando tenga un específico interés terapéutico particular para el paciente. El sujeto o su representante legal serán informado en cuanto sea posible y otorgará su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera. Esta circunstancia excepcional sólo podrá aplicarse a ensayos clínicos con interés terapéutico particular para el paciente.

Dada la media excepcional que regula esta apartado, el Comité antes de aprobar el protocolo deberá acreditar que la urgencia en la aplicación del tratamiento en este tipo de supuestos no es tan solo una manifestación del equipo investigador, sino una realidad objetable y como únicamente procederá cuando tenga un específico interés terapéutico particular para el paciente, este interés habrá de poder cuantificarlo ya sea para compararlo con otra alternativa terapéutica al objeto de poder demostrar esta notable mejora que justifique su aplicación sin contar con el consentimiento del paciente o bien acreditar la ausencia de alternativa y las razones que hagan prever que reportará un específico interés terapéutico particular para el sujeto.

Entre otras por las siguientes razones:

Todos los ensayos clínicos en todas las fases se realizarán según las normas de buena práctica clínica. Estas normas pretenden garantizar que los ensayos clínicos sean diseñados, realizados y comunicados de modo que aseguren que los datos sean fiables y que se protejan los derechos de los sujetos. Si bien el orden de los factores no altera el producto, consideramos poco acertado comenzar hablando antes de la eficiencia científica que de los derechos de los sujetos.

Por lo tanto se reconoce el derecho a la protección a la salud. Todo lo anterior es una lógica consecuencia del derecho a la vida y a la integridad física, el derecho en abstracto a la vida se concreta en el derecho a la protección a la salud. Por tanto, cuando al negar el derecho a la protección de la salud se pusiera en peligro la vida o la integridad física de las personas, nos encontraríamos en presencia de un ataque al derecho a la vida, derecho fundamental, en todas sus consecuencias.

Los poderes públicos garantizarán la defensa de los consumidores y usuarios, protegiendo

mediante procedimientos eficaces, la seguridad, la salud y los legítimos intereses económicos de los mismos.

Nuestro ordenamiento jurídico sanitario se basa en el principio de autonomía del paciente, lo que supone un cambio cultural en las relaciones médico/paciente regidas ayer y todavía hoy en gran medida por el principio de beneficencia. La cristalización de ese gran cambio cultural en la relaciones usuario/facultativo, se manifiesta bajo la forma de "consentimiento informado", de la Ley General de Sanidad en los apartados, que no es otra cosa que la manifestación del respeto debido a la dignidad humana, reconociendo su derecho a tomar sus propias decisiones y garantizando su libertad en algo tan fundamental como es su propia salud.

La *Lex Artis*, consiste en dar al enfermo los cuidados conscientes, atentos y salvo circunstancias excepcionales, con arreglo a los datos y conclusiones actuales de la ciencia. Lo anterior tiene su origen en cuando alude a la "diligencia que exija la naturaleza de la obligación y corresponda a las circunstancias de la persona, del tiempo y del lugar.... y cuando la obligación no exprese la diligencia que ha de presentarse en su cumplimiento, se exigirá la que correspondería a un buen padre de familia...".

En el ensayo clínico el fin que se persigue es fundamentalmente investigador, pero no sería posible oponer el interés de la ciencia como justificación para llevar a cabo los experimentos frontalmente contra la vida o la integridad física de las personas.

7. El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

4.3 Las etapas de la investigación clínica de fármacos. Fases I, II, III y IV.

¿Por que realizar Estudios Clínicos preliminares?

Los productos obtenidos en el desarrollo de los medicamentos, llevan como proceso ético y legal antes de ser puesto al servicio de los pacientes en la práctica clínica, tienen que pasar por un proceso de evaluación durante el cual se someten a diferentes pruebas para determinar su seguridad y eficacia. El proceso que sigue un medicamento para ser aprobado está estrictamente regulado y esta compuesto de cuatro fases o etapas bien definidas.

Desarrollar un nuevo medicamento implica un proceso de mucho tiempo, trabajo y que resulta en un costo muy elevado. En términos generales, de cada 10,000 compuestos sintetizados, solo 1,000 llegaran a ser investigados en animales; solo 10 lo serán humanos y tal vez 1 llegue al mercado para ser utilizado por el público; un proceso normal del desarrollo de un medicamento nuevo puede llevar un poco más de 10 años y tener un costo total aproximado o superior a 250 millones de dólares.

Las fases por las que un fármaco debe pasar para poder ser comercializado como medicamento y ser apto para consumo humano son mostradas a continuación. ⁽⁸⁾

Fase		Sujeto	No Participantes	Objetivo Principal
Experimental	Preclínica	Animales de laboratorio	Variable	Determinar: Toxicidad en animales, Teratogénesis, oncogénesis
Terapéutica Exploratoria	Fase I	Voluntarios sanos	20-100	Seguridad, Farmacocinética y Farmacodinamia
	Fase II	Enfermos	300-1000	Eficacia, Establecimiento de Dosis
Terapéutica Exploratoria	Fase III	Enfermos	1000-3000	Eficacia comparativa y confirmación de Seguridad
	Fase IV	Enfermos	+1000	Ampliar Eficacia, Seguridad, Fármaco vigilancia y mercadeo

Cuadro 4.3. Resumen de Fases del Desarrollo de Nuevos Fármacos.
Las etapas de la investigación clínica de fármacos. Fases I, II, III y IV.

FASE I. Farmacocinética y Farmacodinamia.

FASE II. Eficacia y Dosis.

FASE III. Eficacia Comparativa.

FASE IV. Post-Comercialización.

4.3.1. Fase I.

La investigación en fase I representa la primera ocasión en que un nuevo fármaco es evaluado en humanos. En general, se suele reclutar voluntarios sanos para esta fase. Sin embargo, para enfermedades graves en las que los tratamientos suelen tener importantes efectos adversos (ejemplo cáncer, SIDA), no se considera ético someter a individuos sanos a los riesgos inherentes a tratamientos agresivos y tóxicos. Teniendo en cuenta, además, que hay muchos pacientes que han agotado sus opciones terapéuticas, suele llevarse a cabo los estudios de fase I en pacientes con cáncer o SIDA.

Los objetivos típicos de una fase I son:

- ✓ Identificar una dosis segura, para realizar posteriores estudios. En pacientes con cáncer y bajo la premisa más es mejor, es importante identificar la dosis máxima tolerada.
- ✓ Determinar la toxicidad en humanos (por primera vez), e identificar la toxicidad limitante.
- ✓ Determinar (por primera vez) la farmacocinética de la nueva droga en humanos.

Hay tantas incógnitas a la hora de realizar una fase I, que el objetivo suele ser muy conservador: **SEGURIDAD, SEGURIDAD, SEGURIDAD**. Si la droga es considerada muy peligrosa o insegura, no habrá futuros ensayos clínicos. Podría ser la muerte científica (y económica) del medicamento. No

hay que olvidar que para el momento en que finaliza la fase I, la empresa dueña de la patente del fármaco habrá gastado algunas decenas de millones de dólares en investigación y desarrollo. Por lo mismo, la decisión a tomar sobre la dosis inicial es muy importante. Suele elegirse una fracción pequeña (1/10 o 1/20) de la dosis que provoca toxicidad grave en la especie más sensible (usualmente, esto significa 1/10 de la DL₁₀ en ratones), pero hay excepciones, y además, nada garantiza absolutamente que esta dosis resulte segura en humanos.

En general, los estudios de fase I incorporan un número muy reducido de voluntarios sanos o pacientes (según el caso), típicamente 20 a 100. Se requieren más voluntarios o pacientes si la dosis inicial es muy baja. Hay normas estrictas para regular la forma y las condiciones bajo las cuales puede escalarse la dosis en diferentes cohortes de pacientes o voluntarios.

Una cohorte típica reúne 3 a 6 pacientes por nivel de dosis. Un ensayo clínico de fase I puede completarse en unos cuantos meses, si todo sale bien, o en un año o más, si hay serias dificultades. Y en el peor escenario posible, el Estudio Clínico quedaría trunco. **El término cohorte (derivado del lenguaje militar romano, indica grupo homogéneo de pacientes o voluntarios)** en este caso, lo homogéneo es que cumplen los criterios de inclusión (que sean pacientes, buen estado general, sin opciones de tratamiento estándar, función renal, hepática y cardiovascular normales, y que hayan dado su consentimiento por escrito) y reciben el mismo nivel de dosis en cada cohorte.

4.3.2. Fase II.

Si el trabajo fue bien planeado y ejecutado, la fase I fue completada sin mayores incidentes, y fue posible responder a las tres preguntas fundamentales con respecto al medicamento (dosis segura recomendada, perfil de toxicidad, y farmacocinética).

Ahora se sabe qué dosis usar. ¿Pero queda una pregunta: la droga produce algún efecto terapéutico?, en la fase I, se evaluaron diferentes dosis, y cada nivel de dosis fue estudiado en un número pequeño de pacientes o voluntarios (3 o 6 por nivel de dosis).

Por estos motivos se desarrolla una fase II: para obtener una estimación de la actividad clínica de un fármaco, y de su toxicidad. La actividad se expresa como el porcentaje de los pacientes tratados que alcanza un cierto nivel de respuesta (desaparición del tumor, reducción de la carga viral, desaparición de la fiebre, etc.), sin implicar ningún tipo de comparación. La toxicidad se analiza en términos descriptivos (La comparación entre un tratamiento nuevo y el estándar es el objetivo de la fase III) Por lo tanto, los objetivos de una fase II son:

- ✓ Evaluar la actividad de la sustancia en estudio.
- ✓ Toxicidad del fármaco, en un ensayo clínico no controlado (no se le compara con nada; el nuevo fármaco "actúa solo")

Según lo expresado arriba, surge que para cada patología de interés corresponde realizar al menos un estudio de fase II.

Este punto es muy importante: los requerimientos de tiempo y recursos económicos limitan la evaluación a solamente un número muy reducido de patologías o situaciones clínicas. Esto depende de la información sobre mecanismo de acción (preclínica), las dosis tolerables (fase I), y la formulación de hipótesis sobre la potencial utilidad del fármaco en una situación fisiopatológica

determinada.

En resumen la fase II tiene como objetivo proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto y establecer la relación dosis-respuesta; con estudios terapéuticos exploratorios, los cuales se realizan con un número limitado de pacientes para estudiar una actividad biológica específica, el control o profilaxis de una enfermedad. Uno de los principales objetivos de este tipo de ensayos es determinar el rango de dosificación apropiado.

Cabe mencionar que las personas implicadas en esta fase deben ser (300-1000) enfermos para determinar la terapéutica exploratoria.

4.3.3. Fase III.

¿Una vez obtenido un resultado interesante en una fase II, puede considerarse que el nuevo fármaco llegó a un cruce de caminos: está listo para desafiar al tratamiento estándar, o no? Si la respuesta es afirmativa, se diseña un ensayo clínico comparativo: que corresponde a la fase III.

En ella, se desea comparar eficacia y seguridad (o toxicidad, según como se desee mirarla) del nuevo fármaco contra el estándar.

La fase III o clínico-terapéutica, se inicia solo en caso de que los resultados de la fase II indiquen buenos augurios en el nuevo medicamento, y es la lógica extensión hacia un número mayor de pacientes. En esta etapa se tratará de determinar, a través de estudios comparativos de gran escala, el beneficio terapéutico real del producto en la práctica y en el rango de dosis adecuado para el tratamiento. Se realiza con un número elevado de personas (generalmente 1000-3000) para fines prácticos, los pacientes (con la enfermedad para la cual el nuevo fármaco se desempeñó bien en la fase II) serán asignados, al tratamiento con el nuevo fármaco, o al tratamiento estándar con el medicamento. Para que ambos grupos sean comparables, la asignación deberá ser hecha al azar, es decir que no se puede permitir que ningún factor conocido determine qué tratamiento recibe un paciente que presenten determinada enfermedad, bajo las condiciones en que se presume se utilizara el producto. Son frecuentemente coordinados por especialistas externos familiarizados con el padecimiento, quienes así mismo, podrán interrumpir el estudio en el caso de que los efectos adversos observados lo ameriten.

En la elección de pacientes se excluirá específicamente a dos sectores de la población, los menores y los ancianos quienes serán sujetos a una investigación particular posterior, ya sea inmediatamente antes o después del programa de registro del medicamento; pero hay también un grupo de pacientes potenciales que pueden ser involucrados cuando se esta administrando un nuevo fármaco siendo estos pacientes las mujeres embarazadas y por lo tanto para su participación en esta fase existen normas que enuncian lo siguiente:

Embarazadas

La investigación en pacientes embarazadas se hace ver en el Código de Regulaciones Federales, del Office for Protection from Research Risks (OPPR).⁽⁹⁾

Existen circunstancias en que la investigación sólo se puede hacer en pacientes embarazadas, por lo cual se ha cambiado de una política de exclusión sistemática, a una que supone su inclusión y esto se hace notar desde mayo de 1998 en el Código de Regulaciones Generales, OPRR (Office for

Protection from Researchs Risks) enunciando lo siguiente:

- ✓ Mujeres en edad fértil, limitaciones generales:
 - Sólo si se han efectuado estudios apropiados en animales y en mujeres no gestantes. En general, no participan en Fase I.
 - A menos que el objetivo sea alcanzar requerimientos de salud de la madre o del feto, el riesgo al feto debe ser mínimo y, en cualquier caso, el menor posible para lograr el objetivo de la actividad.

Existen exclusiones para que los investigadores no se involucren en decisiones relacionadas con el término del embarazo (TOP por sus siglas en inglés).

En TOP, no se admiten procedimientos adicionales que provoquen malestar fetal o materno.

- ✓ Investigación en embarazadas o lactantes:
 - Sólo si el propósito de la investigación es la salud de la madre (investigación clínica) y el feto o lactante tendrá riesgos mínimos.
 - No debieran participar en investigación no clínica, a menos que la investigación involucre un riesgo mínimo para el feto o el lactante y el objeto del estudio sea obtener nuevos conocimientos acerca del embarazo o la lactancia.
 - La madre, legalmente competente, ha dado CI (Consentimiento Informado), y está consciente de eventuales riesgos para el feto. Cabe hacer notar que NO se requiere CI del padre.

Ahora se procede conforme al proceso del Estudio Clínico y hay que seleccionar el tipo de estudio que se seguirá para agrupar a los distintos sujetos que participaran en el estudio para obtener los mejores resultados.

Tipos de estudios

Los estudios científicos en los cuales existe participación de seres humanos son divididos en dos grandes categorías. ⁽²⁵⁾

- ✓ Estudios de Observación ó Estudios Epidemiológicos no Experimentales.
- ✓ Estudios Experimentales.

En el primero el investigador no participa es un observador pasivo, solo documenta los sucesos y se limita a observar.

En la segunda categoría el investigador tiene contacto con los sujetos participantes, mide y evalúa el efecto que tiene dicha intervención con el sujeto.

Estudios de Observación		Estudios Experimentales
Descriptivos	Analíticos	
Reporte de casos	Casos y Controles	Estudios Clínicos
Serie de casos	Estudios de cohorte	Meta-Análisis
Estudios de población	Experimentos naturales	
Estudios de registros Médicos		
Encuestas de incidencia		
Encuestas de prevalencia		

Cuadro 4.3.3.1. Tipos de Diseño de Estudio y sus Características

Tomando del cuadro anterior la parte de Estudios Experimentales, ya que es esta la que nos interesa describir con mayor detenimiento, pero no por esto las otras dos (descriptivas y Analíticas) tienen una menor importancia.

Grupo Control	Asignación	Enmascaramiento	Formato
No controlado (No comparativo)	No Aleatoria	Abierto (No ciego)	Grupos Paralelos
Controles Históricos	Aleatoria Simple	Simple Ciego	Grupos Cruzados
Autocontroles	Aleatoria	Doble Ciego	Diseño Factorial
Controles Concurrentes	Balanceada	Doble Simulación	Cuadro Latino
			Meta-Análisis

Cuadro 4.3.3.2. Tipos de Diseño de Estudios Clínicos y sus Características.

Elección de la Población de Estudio

La sección de la población de estudio es una de las decisiones más importantes en el diseño de un estudio clínico. Esta selección se determina por los llamados Criterios de Inclusión y los Criterios de Exclusión, los cuáles son establecidos dentro del protocolo de investigación clínica

Sin embargo, si bien la selección de la población bajo criterios muy estrictos aumenta la validez del estudio, esto a la vez crea una población que se diferencia de la población real de pacientes con esa enfermedad. Esto hace que la Validez Externa del estudio, que es la posibilidad de extrapolar sus resultados a distintos grupos de pacientes, se vea debilitada.

La selección ideal consiste, entonces, en una población suficientemente homogénea como para permitir una adecuada interpretación y análisis de resultados, pero a la vez similar a la población general para poder extrapolar los resultados del estudio.

Selección del Grupo Control

Un estudio controlado es cuando se incluye un grupo control que permite comparar la efectividad y seguridad de la intervención en el estudio, con otra alternativa. Los estudios no controlados no tienen un grupo control y debido a eso, no son comparativos.

La presencia de un grupo control introduce un elemento de comparación en el estudio, aumentando exponencialmente su poder o fuerza estadística. Existen varias formas de escoger el grupo control.

1. **Controles históricos:** Utiliza controles retrospectivos, esto es se utilizan pacientes que sufrieron previamente el padecimiento. Los controles no pueden ser aleatorizados y conllevan una serie importante de sesgos, ya que se deben tomar en cuenta los métodos para evaluar las variables, los tratamientos utilizados, etc. Otros inconvenientes de este diseño son: la falta de datos importantes en el grupo control, las distintas etapas de tratamiento y los cambios en los métodos de diagnóstico. Cuando los controles Históricos se toman de estudio publicados, se agrega a esto el sesgo de la publicación, ya que hay una tendencia a publicar solo los estudios que obtuvieron resultados positivos. La ventaja de utilizar este método radica en la posibilidad de que todos los sujetos reciben el tratamiento activo, evitando el uso de placebos.
2. **Autocontroles:** En este método el mismo grupo de pacientes participa como población de estudio y como grupo control, en una condición de antes-después del tratamiento. La imposibilidad del análisis simultáneo de ambos grupos y las limitaciones metodológicas y éticas hacen que este diseño sea poco utilizado en la práctica clínica.
3. **Controles Concurrentes:** En este diseño se eliminan todas las limitaciones de los diseños anteriores. En este diseño, ambos grupos reciben el mismo tratamiento en el mismo periodo de tiempo y se puede utilizar en mayoría de las situaciones que se someten al estudio en la investigación clínica. Este diseño es el más común y a la vez el más consistente con que se cuenta hasta la fecha.

La Asignación.

La asignación de los pacientes al grupo de estudio o al grupo control puede llevar a sesgos muy importantes que invaliden el estudio. Con el fin de eliminar éste sesgo y dicha distribución fuera manejada al azar, se han diseñado estrategias que incluyen desde una moneda en el aire, hasta el uso de tablas de distribución aleatoria. La distribución al azar (aleatorización) se hace con base en propiedades matemáticas conocidas, utilizando las tablas de números aleatorios. El método debe quedar claramente documentado en el protocolo de estudio, debe ser reproducible y debe garantizar que la asignación es desconocida e impredecible.

- **Asignación Aleatoria Simple:** En ésta asignación se tiene el problema que al utilizar la tabla de números aleatorios, los grupos de tratamiento pueden quedar de diferente tamaño. Esto es muy marcado cuando la muestra es menor a 100 sujetos. Cuando el protocolo contempla la realización de análisis interinos, el desequilibrio en la distribución de los grupos puede representar un obstáculo para éste análisis y un inconveniente cuando se trata de estudios multicéntricos.
- **Asignación Aleatoria Balanceada:** Aquí se utiliza el mismo principio de la asignación aleatoria simple, pero la distribución se hace por bloques, asegurando el mismo número de sujetos en cada grupo de tratamiento. Este método se utiliza comúnmente en estudios multicéntricos y permite análisis parciales intermedios durante la ejecución de del estudio.
- **Asignación Aleatoria Centralizada:** Se utiliza en estudios multicéntricos, permite la inclusión de los pacientes en un orden único, independiente del centro de procedencia. La asignación se hace por vía telefónica o por fax. El investigador contacta el centro de aleatorización cuando un paciente va a entrar al estudio y ahí se le asigna el tratamiento correspondiente.

- **Asignación no Aleatoria:** la asignación de sujetos de cada grupo no es al azar, pudiendo asignarse orden numérico, alfabético, etc.

Enmascaramiento.

En esta estrategia se evita que el paciente, el investigador o ambos, conozcan la asignación de los tratamientos. Se utiliza el término “ciego” para denotar el desconocimiento del tratamiento, por medio de sobres opacos que no permiten ver a contraluz. Los sobres tienen un número que se asigna al paciente el cuál corresponde al tratamiento que debe recibir. Estos sobres solo pueden abrirse en caso de emergencia, cuando es indispensable saber cuál es el tratamiento que el paciente esta recibiendo porque esto podría modificar su permanencia en el estudio.

De acuerdo con el grado de enmascaramiento, los estudios clínicos se dividen de la siguiente manera:

- **Abiertos o No ciegos:** Tanto el paciente como el investigador saben cuál tratamiento será administrado. Puede presentar cierta tendencia en los resultados.
- **Simple Ciego:** Ni el sujeto participante, ni el investigador conocen el tratamiento que se esta administrando. Así mismo, el monitor del estudio y la persona que realiza el análisis estadístico, usualmente desconocen el tratamiento asignado al sujeto.
- **Doble Simulación:** Cuando los tratamientos vienen en formas farmacéuticas muy diferentes, se recurre a la técnica de doble simulación (Doble Dummy En inglés), en la cuál se administra al paciente ambas formas farmacéuticas, de manera que en un grupo una presentación será el medicamento en estudio y la otra forma farmacéutica será el control el placebo y lo contrario en el otro grupo.

Formato del estudio.

El orden y la forma en que se administra el tratamiento a lo sujetos determinan el formato o diseño del estudio. A continuación se ejemplifican los formatos de estudios clínicos más comunes:

- **Diseño Simple:** A cada sujeto se le determina una línea base y después todos los sujetos reciben el tratamiento, para ser comparados contra si mismos.
- **Grupos paralelos:** Los sujetos se distribuyen al azar en dos grupos que corren en forma paralela en el tiempo. Cada sujeto recibirá únicamente un tratamiento.
- **Grupos Cruzados (“Cross Over”):** Los sujetos se asignan a uno de los tratamientos; posteriormente pasan por una fase de lavado (“washout”) con placebo y se reasignan al grupo opuesto. Cada sujeto recibe los dos tratamientos durante el estudio, de forma que cada sujeto es su propio control. Los periodos de tratamiento suelen ser cortos: de dos a tres meses. No son útiles para estudiar patologías agudas o de evolución poco estable.
- **Diseño de Eliminación o Retirada:** Todos los participantes reciben inicialmente el tratamiento, y aquellos que no presentan respuesta al mismo, son retirados del estudio clínico; los que si presentan respuesta, son aleatorizados para continuar un modelo paralelo.

- **Diseño factorial:** Este diseño es una forma de estudio de grupos paralelos en el que los sujetos pueden recibir uno o más tratamientos, de acuerdo con el grupo asignado. Tiene la ventaja de permitir valorar el efecto de la combinación de tratamientos.
- **Cuadro Latino:** Es una forma de estudio cruzado en la que cada uno de los sujetos recibe todos los posibles tratamientos en un orden determinado.

El Meta-Análisis.

Esta técnica consiste en el análisis estadístico de una colección de resultados de varios Estudios Clínicos, con el propósito de integrarlos. De esta manera permite acumular resultados de ensayos previos, aumenta el tamaño de la población de estudio, disminuye el error del azar y ofrece la oportunidad de obtener una buena significación clínica y estadística de los resultados. Esto puede representar un logro muy importante, cuando la diferencia en los resultados entre el grupo tratado y el grupo control no es muy significativa.

El método implica grandes dificultades, pues requiere que los ensayos escogidos sean lo suficientemente similares u homogéneos para que los datos sean comparables, tanto en las poblaciones en estudio como en los efectos evaluados.

Otra gran dificultad para realizar el meta-análisis es lo que se conoce como el sesgo de publicación. Esta tendencia hace que las fuentes de información a las que se tiene acceso no representan la realidad de las investigaciones realizadas sobre el tema.

El meta-análisis solo afirma o rechaza las hipótesis surgidas de los Estudios Clínicos que analiza y solo genera una hipótesis que requiere comprobación mediante un Estudio Clínico cuidadosamente diseñado. **(Apéndice A)**

En la fase III como se ha mencionado esta implicado el azar y a estos estudios se les a denominado **estudios randomizados (del inglés, random = azar) o aleatorizados (en latín, alea significa: dados)**

Estudio clínico por asignación al azar

Es un estudio en el que los pacientes con características similares, como ser el alcance de la enfermedad, son asignados al azar a uno de dos grupos. El grupo experimental recibe el nuevo tratamiento. El grupo de control recibe la atención estándar actual. Cuando no hay un tratamiento estándar, algunos estudios comparan el nuevo tratamiento con un placebo. En este caso, se informa a los pacientes sobre esta posibilidad antes de decidir si participan en el estudio. De todas maneras, la mayoría de los estudios clínicos sobre tratamiento de cáncer no usan placebos porque el tratamiento estándar sirve de control.

¿Por qué es importante que sea al azar?

Es importante para comparar distintos tratamientos y asegurar una evaluación justa e imparcial del tratamiento bajo estudio. La manera más efectiva de evitar influir sobre los resultados del estudio es mediante la asignación al azar de pacientes a un grupo experimental. Los estudios al azar frecuentemente son ciegos.

En los estudios ciegos, el paciente y /o los científicos no saben a qué grupo de estudio fue asignado un paciente. En un estudio ciego simple, el paciente no sabe qué tratamiento está siguiendo. En un estudio ciego doble, el paciente y el científico no saben qué tratamiento fue asignado. Los estudios ciegos impiden que los prejuicios individuales del paciente o del científico afecten los resultados de los mismos. Si es necesario, el tratamiento que un paciente está recibiendo en un estudio ciego, puede ser identificado rápidamente mediante un código especial.

El estudio Doble Ciego es de los más utilizados en esta fase del estudio.

Para ello se reunirá la suma total de información acumulada acerca del compuesto desde el inicio de su investigación, incluyendo las pruebas necesarias de su eficacia y seguridad relativas en humanos, en un documento denominado monografía técnica-científica o *dossier* de registro. Dicho *dossier* se presentara a la consideración de las autoridades sanitarias de diferentes países. Como se ha mencionado, la seguridad y eficacia “absolutas” del medicamento no pueden ser demostradas por lo que las autoridades solicitan generalmente la muestra de un rango adecuado de riesgo-beneficio y la determinación de la población particular de padecimientos en los que puede ser más ventajoso el producto.

4.3.4. Fase IV o post-lanzamiento

La aprobación de un medicamento para su comercialización no significa el fin de la investigación. Tomemos por ejemplo la Aspirina, aprobada en 1899. Tomó hasta la década de los 80's para identificar sus propiedades anti-agregantes plaquetarias. Y eso abrió otro horizonte terapéutico y comercial.

En la fase IV (post-aprobación del fármaco para una determinada indicación), se evalúan nuevas indicaciones aprobables, nuevas aplicaciones. Algunas son muy novedosas y creativas.

También se definen áreas no estudiadas previamente (ejemplo dosificación en ancianos, en niños, en pacientes con falla renal), y se delinear temas de seguridad del medicamento. Este último punto es fundamental, ya que efectos adversos raros pero dramáticos pueden no haber sido detectados antes de la aprobación. Recordemos que, en promedio, menos de 5.000 pacientes han recibido el nuevo fármaco durante la suma de las fases I, II y III (a veces, el número es mucho menor) En contraste, en un solo país pueden venderse 20.000 unidades de un nuevo fármaco en el primer mes de comercialización. En otras palabras, la magnitud de la experiencia clínica de investigación empalidece ante el enorme número de pacientes expuestos al medicamento desde la comercialización. Por lo mismo, es importante “vigilar” lo que sucede. De allí la expresión “Fármaco vigilancia”.

En esta fase se ven implicados pacientes enfermos (+ de 1000) con el fin de evaluar y ampliar eficacia, seguridad, fármaco vigilancia y el mercaeo.

CAPITULO V

Normas y Lineamientos para la Buena Práctica Clínica.

La Buena Práctica en Investigación Clínica.

La Buena Práctica en Investigación Clínica significa la aplicación de métodos estándares para la realización de estudios clínicos. Estos métodos regulan el diseño, conducción, monitoreo, auditoría, terminación, análisis, y documentación de los estudios, con el fin de asegurar una pureza científica y ética. Esta regulación tiene su origen en la Declaración de Helsinki, donde se garantiza que los derechos, el bienestar y la confidencialidad de los participantes en estudios clínicos están protegidos y que los datos obtenidos son creíbles.

Si bien estas normas han sido creadas por las autoridades sanitarias de EE.UU. para regular sus investigaciones clínicas, en la actualidad se ha constituido un comité internacional de armonización (ICH por sus siglas en inglés) con el fin de unificar los lineamientos para todo el mundo. ⁽¹⁶⁾

El gran progreso de la farmacología en este siglo, y el antecedente de lamentables casos de investigaciones con seres humanos en los que no se respetaron sus derechos determinaron la necesidad de una reglamentación que permitiera validar la información obtenida de los ensayos clínicos, a la vez que protegiera el bienestar y la seguridad de los participantes en los mismos. Los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP por sus siglas en inglés) surgieron para suplir esa necesidad y actualmente regulan las investigaciones que se efectúan prácticamente en todo el mundo. Una investigación que cumple con la GCP es considerada científica y éticamente confiable. **(Apéndice F)**

5.1. Normas de Buenas Prácticas Clínicas.

Las Buenas Prácticas Clínicas BPC (GPC 's por sus siglas en inglés) son el conjunto de normas y estándares éticos y científicos aceptados internacionalmente para el diseño, conducción, documentación y reporte de estudios en los que participan humanos.

Estas normas surgen como una iniciativa de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para regular los procedimientos y garantizar la calidad de los estudios en los que participan sujetos humanos. Estas normas fueron publicadas en 1977 en el Código de Regulaciones federales (21 CFR Parts 50 and 56) de la FDA. ;incorporándose con los componentes éticos establecidos en el Código de Nüremberg (**Apéndice A**) y en la declaración de Helsinki (**Apéndice B**), así como el concepto de Consistencia Científica del Estudio y el de Integridad, Precisión y Calidad de los datos obtenidos en la investigación.

Hasta el año de 1997 existían múltiples versiones de estas normas: el CFR de la FDA, las guías de la Buena Práctica Clínica de la Comunidad Económica Europea (CEE) emitida en 1991, etc. Estos estándares fueron "armonizados" en 1996, unificando las normas a nivel internacional en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH's). ⁽¹⁰⁾

5.2. Principios Generales de la Buena Práctica Clínica.

Estos principios y normas de la Buena Práctica Clínica fueron creados para estandarizar la calidad de los estudios de Investigación Clínica y se pueden agrupar en tres categorías principales como se muestra en el **Cuadro 5.2.1. Principios Generales de la Buena Práctica Clínica.**

Principio	objetivo
Protección de los participantes.	Los derechos, la integridad y confidencialidad de los participantes deben estar protegidos.
Consistencia Científica del Estudio.	El diseño y el respaldo científico de los estudios deben ser consistentes.
Integridad, Precisión y Calidad de la Información del Estudio.	Los datos y los resultados reportados en los estudios deben ser creíbles y precisos.

Cuadro 5.2.1. Principios generales de la Buena Práctica Clínica.

5.3. Protección de los Derechos de los Participantes.

Existen diferentes elementos a cumplir para poder considerar que los derechos de los sujetos están debidamente protegidos:

- a. Apego a los Principios Éticos: Todo estudio se debe realizar de acuerdo con los lineamientos de la declaración de Helsinki (**Apéndice B**)
- b. Participación Voluntaria: Libre de toda coacción y expresada en un Informe de Consentimiento que explique en detalle la investigación y la posibilidad de retiro en cualquier momento sin penalización.
- c. Riesgo Aceptable: Los beneficios aceptados para el sujeto y la sociedad deben superar los riesgos y molestias predecibles a consecuencia del estudio. Los derechos, la seguridad y el bienestar de sujeto deben prevalecer por encima de los intereses de la ciencia y la sociedad.
- d. Confidencialidad: la identidad y privacidad de los participantes deben estar debidamente protegidas.
- e. Supervisión: El Comité Ético Científico Independiente (IEC por sus siglas en inglés) debe aprobar el protocolo del estudio y vigilar su desarrollo, sustituye el único elemento que se encarga de supervisar el estudio.
- f. Atención Médica: Las decisiones médicas y la atención de las posibles complicaciones que ocurran serán del médico calificado que tiene a su cargo el estudio.

5.4. Consistencia Científica del Estudio.

La consistencia Científica del Estudio se basa en los siguientes elementos:

- a. Calidad del Investigador: Es preciso que el investigador a cargo haya recibido la educación y cuente con la experiencia necesaria para conducir el estudio.
- b. Respaldo Científico: La información básica, preclínica y clínica (cuando se cuente con ella) debe sustentar adecuadamente el estudio propuesto.

- c. Diseño del Protocolo: El estudio debe conducirse en estricto apego a un protocolo claro, detallado y con un diseño apropiado de acuerdo con el objetivo.
- d. Calidad del producto de la Investigación: Debe ser manufacturado, manejado y almacenado de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.
- e. Recursos e Infraestructura del centro: El sitio donde se conduce el estudio debe contar con los recursos y la infraestructura suficientes para cumplir con lo que establece el protocolo y para resolver las posibles complicaciones que puedan sufrir los participantes.

5.5. Integridad, Precisión y Calidad de la Información del Estudio.

Para asegurar la calidad de los datos de los sujetos en estudio, se debe contar con:

- a. Mantenimiento adecuado de registros: Toda la Información del estudio debe quedar registrada y archivada, de manera que su veracidad y exactitud puedan ser corroboradas en cualquier momento. Actualmente se cuenta con una amplia gama de sistemas de registro, se han implementado sistemas digitales como diarios electrónicos; registros en línea, etc. Sin embargo, los registros documentales no se han dejado de utilizar. El registro total de un estudio se constituye por un conjunto complejo de documentos, que van desde información técnica del fármaco, hasta documentos legales como permisos, contratos, etc., dando lugar a un registro final de los resultados obtenidos en el estudio.
- b. Establecimiento de procedimientos: Se establecerán procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del estudio. Es decir, se establecerá por escrito toda actividad a realizar durante el estudio, como un medio de asegurar que se han realizado estas actividades bajo un sistemas controlados, dando lugar a la generación de resultados confiables y probables a través de los registros conservados del estudio. ^(10, 11)

Además, estas normas se encuentran en constante revisión, a medida que aumenta la complejidad de las enfermedades y de la atención médica.

Gran parte de este esfuerzo se debe a la industria farmacéutica, pero son los investigadores los encargados de trasladar este proceso a los pacientes, tanto en la investigación como en la práctica médica cotidiana. Existen muchos buenos médicos, pero no todos son buenos investigadores. Para cumplir con esta faceta profesional, es necesario contar con una cuota de obsesión por el orden, la veracidad y fundamentalmente, con sólidos principios éticos y humanísticos.

El cumplimiento con este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un Estudio Clínico están protegidos. ⁽¹²⁾

5.6. Organizaciones de Investigación por Contrato (CRO's)

El desarrollo acelerado de las Industrias Farmacéuticas y Biotecnológicas en el mundo en los últimos 20 años, unido a la introducción de novedosas tecnologías de producción y al desarrollo de regulaciones para el registro de medicamentos cada día más exigentes, favoreció la aparición de las **Organizaciones de Investigación por Contrato (Contract Research Organizations, CROs)** en los años 70's.

En Latinoamérica no existen antecedentes de este tipo de organización pero si en EE.UU., Europa

y Asia en compañías como **Biovail** y **Quintiles** ⁽²⁴⁾. Tal vez Cuba ha sido el único país de la región que ha adoptado la tendencia a utilizar de forma estable una CRO, al crear en 1991 el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC)

En 1994 surgen pequeñas compañías privadas, de tipo "consultores", con muy poca estabilidad y sólo en algunos países como México, Argentina y Brasil.

En la actualidad, las CRO's participan de forma parcial o completa en una, varias o todas las etapas de evaluación clínica del nuevo producto que va ser registrado y comercializado. En la década de los 90's, las CRO's se convierten en proveedores ágiles, eficientes y con experiencia en estos servicios, lo que permite acelerar el desarrollo del mercado farmacéutico mundial debido a la sobrecarga de trabajo relacionado con la evaluación clínica de fármacos, equipos médicos, biomateriales, métodos y técnicas de diagnóstico que obtienen las industrias farmacéuticas y biotecnológicas. En la actualidad existen más de 450 instituciones en Estados Unidos y en la Unión Europea y por supuesto Japón, por ser el segundo país en tamaño del mercado farmacéutico, después de los EE.UU., hace poco tiempo se han comenzado a realizar grandes transformaciones en su registro sanitario; en 1994 creó una Asociación de Centros de Investigación por Contrato no sólo para disminuir costos, sino también para garantizar seguridad y calidad en los ensayos clínicos y en los estudios de post-mercado.

CAPITULO VI
MONITOREO

Cuando se realiza un Estudio Clínico se debe comprobar que cada uno de los procesos constan de integridad y veracidad en todos sus datos, y en estos dos cometidos la responsabilidad recae en el patrocinador del estudio. Y es aquí donde la(s) compañía(s) contrata(n) a los Monitores del estudio, para este trabajo se requiere de un profesionalista como el Químico Fármaco Biólogo que este capacitado en cada uno de los procesos que están o serán involucrados a partir de que se tiene al fármaco o al medicamento acondicionado en alguna forma Farmacéutica para administrarse al sujeto/paciente que participa en el Estudio Clínico y se encargara de verificar que todas las actividades del estudio se realicen correctamente y en estricto apego a las Buenas Prácticas Clínicas y por lo tanto cumplir con el cometido de validez. La función del Monitor se ve complementada por las visitas de la(s) auditoria(s) interna(s) o externa(s), las cuales supervisan la calidad del trabajo del equipo de investigación.

6.1. ¿Cuales son las actividades de un Patrocinador, Monitor e Investigador?

1. Es patrocinador (cliente) del ensayo clínico es la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, firma la solicitud de autorización dirigida al Comité Ético o al ministerio de sanidad y consumo y se responsabiliza del estudio.

2. Es monitor de un ensayo clínico el profesional en ciencias, relacionadas con la salud capacitado con la necesaria competencia clínica elegido por el patrocinador que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo, sirve de vinculo entre el patrocinador y el investigador principal, cuando estos no concurren en la misma persona.

3. Es investigador principal quien dirige la realización practica del ensayo y firma en unión del promotor la solicitud, co-responsabilizándose con el. La condición de promotor y la de investigador principal pueden concurrir en la misma persona física. Solamente podrá actuar como investigador principal un profesional sanitario suficientemente calificado para evaluar la respuesta a la sustancia o medicamento objeto de estudio. En todo caso, los ensayos clínicos en humanos deberán realizarse bajo la vigilancia de un médico con la necesaria competencia clínica. ⁽²⁵⁾

6.2. Responsabilidades de los Participantes en al Conducción de un Estudio Clínico.

El proceso de realización de un Estudio de Investigación Clínica conlleva responsabilidades éticas, científicas, administrativas y legales. Estas responsabilidades son compartidas por el Promotor o Patrocinador, el Monitor, el Investigador y el Comité Ético. A continuación se mencionan las responsabilidades de cada uno de los protagonistas en el proceso de investigación.

Participante	Responsabilidades
Patrocinador	Debe proporcionar el protocolo a realizar. Debe asegurar el abastecimiento del documento. Aportara los recursos necesarios para la conducción del estudio.
Monitor	Es el responsable de la calidad durante el Estudio de Investigación Clínica, es el encargado de supervisar y verificar el seguimiento de la Buenas Prácticas Clínicas, al mismo tiempo que facilita el enlace entre el investigador y el patrocinador del estudio.
Investigador	Ejecuta el Protocolo de Investigación. Recolecta la información generada de dicha aplicación. Aporta su conocimiento y pericia con el fin de realizar el estudio.
Comité Ético	Aprueba y vigila la validez ética del trabajo de investigación realizado en humanos

Cuadro 6.2.1 Responsabilidades en la conducción de un Estudio Clínico.

6.3. Monitoreo se define como:

El acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, Procedimientos Estándar de Operación (PEOs), la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables de las leyes locales.

Objetivo

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

- Los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos conforme al Consentimiento Informado.
- Los datos reportados del estudio estén completos, sean precisos y se puedan verificar de los documentos fuente.
- La conducción del estudio esté en conformidad con el protocolo y /o enmienda(s), aprobado(s), con la BPC y con él (los) requerimiento(s) regulatorio (s) aplicable(s).

Alcance y Naturaleza del Monitoreo.

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

6.4. Perfil del Monitor Clínico.

El Monitor del estudio deberá ser un licenciado en ciencias, relacionadas con la salud y llevará el título de “Monitor de Investigación Clínica”, es el responsable de asegurarse de que el patrocinador y el investigador realizan el estudio de acuerdo con los parámetros y responsabilidades definidas dentro del protocolo. El monitor no es un visitador médico y no debe tener ninguna participación en la promoción del fármaco ante el investigador.

6.5. Selección de los Monitores.

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

6.6. Obligaciones del Monitor de un Estudio Clínico.

Dentro de las obligaciones del monitor, se señalan las siguientes:

- ✓ Actuar como principal vía de comunicación entre promotor e investigador.
- ✓ Verificar que el investigador sigue el protocolo, y verificar que él y el personal realizan las funciones específicas del ensayo.
- ✓ Verificar la consecución del documento de consentimiento informado.
- ✓ Asegurar que el investigador recibe todos los documentos y todo el material necesario para el ensayo.
- ✓ Comprobar la fiabilidad e integridad de las anotaciones hechas en el CRD, contrastándolas con los documentos originales y con cualquier otro registro del ensayo.
- ✓ En particular debe verificar la exactitud de los datos, la corrección de las modificaciones, la anotación de los Reportes de Eventos Adversos Serios (REA), Reacciones Adversas (RA) y enfermedades inter-recurrentes y todos los abandonos.
- ✓ Determinar si las notificaciones de RA se hacen en forma y plazo adecuado.
- ✓ Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos es seguro y adecuado.
- ✓ Determinar si el investigador guarda los documentos esenciales.

- ✓ Comunicar al investigador las desviaciones del protocolo.
- ✓ El monitor debe presentar informes de monitorización después de cada visita.

6.7 Responsabilidades del Monitor.

Responsabilidades Éticas.

- ✓ Supervisar que los derechos y el bienestar de los sujetos estén protegidos.
- ✓ Verificar la firma oportuna del Consentimiento Informado.

Responsabilidades Científicas.

- ✓ Supervisar y verificar:
- ✓ Calidad del investigador y del Centro.
- ✓ Apego al protocolo y sus enmiendas.
- ✓ Consistencia de los CRD y de los documentos Fuente.
- ✓ Manejo del medicamento.
- ✓ Que los datos estén correctos y completos.
- ✓ Conocimiento y adecuada información para el Investigador sobre el protocolo y el producto en estudio.
- ✓ Reporte de Eventos Adversos Serios.
- ✓ Reporte de desviaciones, errores y desviaciones al protocolo.

Responsabilidades Administrativas.

- ✓ Garantizar una línea de comunicación rápida entre el investigador y el patrocinador.
- ✓ Realizar visitas periódicas de monitoreo.
- ✓ Elaborar los reportes de monitoreo.
- ✓ Verificar los reportes esenciales en el archivo o carpeta del Investigador.

Las responsabilidades del Monitor de una manera mas especifica serían las siguientes:

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

- a) Actuar como la línea principal de comunicación entre el patrocinador y el investigador.
- b) Verificar que el investigador sea calificado y cuente con los recursos adecuados y éstos se mantengan durante el estudio, que las instalaciones, incluyendo el laboratorio, equipo y el personal sean idóneos para conducir de forma segura y apropiada el estudio y se mantengan de esta manera durante el mismo. ⁽²³⁾
- c) Verificar con respecto al (a los) producto(s) en investigación que:
 - i) Los tiempos y condiciones de almacenamiento sean aceptables y de que los suministros sean suficientes durante el estudio.

- ii) El (los) producto(s) de investigación sea(n) suministrado(s) solamente a los sujetos que son elegibles para recibirlo y a la(s) dosis especificada(s) en el protocolo.
- iii) Se les proporcione a los sujetos las instrucciones necesarias sobre el uso, manejo, almacenamiento y devolución apropiados del (de los) producto(s) de investigación.
- iv) La recepción, el uso y la devolución del (de los) producto(s) en investigación en los sitios donde se realiza el estudio esté controlado y documentado adecuadamente.
- v) La disposición del (de los) producto(s) de investigación sin usar, en los sitios donde se realiza el estudio, cumpla con el (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s) y esté en conformidad con el patrocinador.
- d) Verificar que el investigador siga el protocolo aprobado y todas las **enmiendas** aprobadas, si las hubiera. (**Apéndice I**).
- e) Verificar que se haya obtenido el Consentimiento de Informado escrito de cada sujeto antes de su participación en el estudio.
- f) Asegurar que el investigador reciba el Folleto del Investigador (o brochure) vigente, todos los documentos y los suministros del estudio necesarios para conducir apropiadamente el estudio y para cumplir con él (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s)
- g) Asegurarse que el investigador y que el personal del estudio del investigador estén adecuadamente informados sobre el estudio.
- h) Verificar que el personal del estudio del investigador estén llevando a cabo las funciones específicas del estudio en conformidad con el protocolo y con cualquier otro acuerdo por escrito entre el patrocinador y el investigador /institución y de que no hayan delegado estas funciones a personas no autorizadas.
- i) Verificar que el investigador solo esté incluyendo sujetos elegibles.
- j) Reportar la tasa de reclutamiento de sujetos.
- k) Verificar que los documentos fuente y otros registros del estudio sean precisos, completos y se mantengan actualizados.
- l) Verificar que el investigador proporcione todos los informes, notificaciones, solicitudes y sometimientos requeridos y de que estos documentos sean precisos, completos, oportunos, legibles, estén fechados e identifiquen el estudio.
- m) Revisar la precisión y que estén completos los datos del **CRD ó CRF**, documentos fuente y de otros registros relacionados con el estudio, unos contra otros. El monitor específicamente deberá verificar que:
 - i) Los datos requeridos por el protocolo se reporten exactamente en los CRF y que sean consistentes con los documentos fuente.
 - ii) Cualquier modificación a la dosis y /o tratamiento esté bien documentado para cada uno de los sujetos del estudio.

- iii) Los Eventos Adversos, medicación concomitante y enfermedades interrecurrentes sean reportadas en conformidad con el protocolo en los CRF's.
- iv) Se reporten claramente en los CRF's las visitas a las que no acuden los sujetos, así como las pruebas y exámenes que no se realizaron.

Todos los retiros del estudio, de los sujetos incluidos, se reporten y se dé una explicación en los CRF's.

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

o) Determinar si todos los eventos adversos (EAs) son reportados apropiadamente dentro de los períodos de tiempo requeridos por la BPC, el protocolo, el CRI / CEI; Consejos de Revisión Institucional (CRI), Comité de Ética Independiente (CEI), el patrocinador y él (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicables(s). (**Apéndice I**)

p) Determinar si el investigador conserva los documentos esenciales

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

6.8. Procedimientos de Monitoreo

Él (los) monitor(es) deberá(n) apegarse a los PEOs escritos y establecidos por el patrocinador así como a todos los procedimientos que especifique el patrocinador para monitorizar un estudio específico.

Monitoreo del Estudio Clínico.

Siempre la verificación de la validez del estudio requiere de una clara definición de cuáles son los documentos fuente del estudio, quiénes son los miembros del equipo de investigación y cuáles son los criterios de evaluación de los pacientes. Entre las actividades más importantes que realiza el Monitor Clínico en las visitas a los centros de investigación se encuentran:

1. Revisar que los documentos de regulación estén completos y actualizados.
2. Realizar las visitas periódicas para comparar los documentos fuente con los Cuadernos de Recolección de Datos (CRF) y verificar que ésta se encuentre completa y correcta.
3. Deshojar los cuadernos ya completados.
4. Revisar los Consentimientos Informados.
5. Inspeccionar los medicamentos y suministros del estudio.
6. Verificar que el estudio sea conducido de acuerdo con el protocolo de investigación y las Buenas Prácticas Clínicas.
7. Reunirse con el equipo de investigación para aclarar dudas y dar apoyo.

8. Reunirse al final de la visita con el investigador principal para comunicarle el resultado del monitoreo.
9. Firmar y fechar las hojas de registro de firmas de monitoreo.

La consistencia de la Documentos Fuente es de suma importancia para la obtención de resultados válidos en el estudio. El Monitor Clínico debe vigilar que éste cuente con todos los datos completos y éstos deben ser verificados en todo momento. El Documento Fuente debe manifestar:

1. Existencia del paciente.
2. Validez del Consentimiento Informado.
3. Correcta aplicación e interpretación de los Criterios de Inclusión y Exclusión.
4. Valoración rutinaria del paciente en cada visita establecida en el protocolo.
5. Resultados originales en las pruebas de laboratorio.
6. Terapia concomitante.
7. Reporte de Eventos Adversos (**Apéndice E**).
8. Fechas de visitas y cumplimientos de tiempos. ^(11, 13, 14)

6.9. Colaboración del Monitor Clínico en el desarrollo de un Estudio Clínico.

El monitor ayudará al investigador a resolver todos los problemas que pudieran aparecer durante la realización del estudio mediante contactos o visitas regulares programadas. Todas las conversaciones telefónicas, cartas, correo electrónico, los informes de visita deberán ser recolectados y documentados en el expediente del estudio del patrocinador, con el fin de determinar las condiciones en las cuales se ha realizado el estudio. El Monitor debe visitar cada centro de manera regular y el investigador debe reservar el tiempo necesario para la realización de la visita.

En cada una de éstas visitas, el Monitor discutirá y comprobará el progreso del estudio con el Investigador y verificará que los cuadernos de recolección de datos se encuentren actualizados y completos. Es recomendable que se permita al Monitor la revisión de los cuadernos de recolección de datos antes de entrevistarse con el investigador, con el fin de que todos los errores o datos inadecuados sean identificados previamente y puedan ser corregidos posteriormente junto con el Investigador. El Investigador debe aceptar que puedan ser corregidos sus errores.

El Monitor es, a lo largo de estudio, el principal contacto entre el investigador y el patrocinador.

Al constituir el Monitor Clínico la conexión entre el Promotor y el Investigador, éste tiene participación prácticamente con toda la conducción del Estudio Clínico. Para llevar a cabo sus funciones de manera apropiada, el Monitor debe contar con referencias completas y prácticas de que recomendación es necesaria en cada fase del Estudio Clínico. Estas referencias deben contener la totalidad de la información.

El Monitor Clínico debe realizar con ciertos procedimientos durante la realización del Estudio Clínico:

a. Obtención del Consentimiento Informado.

- Informar al paciente que ha sido invitado a participar en un estudio Clínico Y describir el propósito de este estudio.

- Explicar los riesgos y beneficios que conlleva su participación, incluyendo el riesgo de Efectos Adversos.
- Describir los inconvenientes relacionados con el estudio, tales como: número de visitas médicas, tipo y cantidad de análisis a realizar, etc.
- Aclarar que la participación es voluntaria y que el paciente puede interrumpir su participación en el estudio en cualquier momento sin que exista ningún inconveniente para su posterior tratamiento y que no tendrá ningún perjuicio o responsabilidad.
- El paciente debe estar informado de la existencia de programas de compensación y de indemnización en el caso de que aparezcan patologías como consecuencia de sus participaciones en el estudio.
- El paciente será informado completamente de que los datos recogidos serán transmitidos al patrocinador y a las autoridades sanitarias locales, pero que dicha información será tratada con total confidencialidad, sin que pueda ser publicada.

b. Reglas para completar el Cuaderno de Recolección de Datos (CRD).

- Leer y respetar todas las instrucciones de la manera más exacta posible.
- Completar toda la información, evitando dejar datos incompletos. La información registrada en el CRD debe corresponder con la obtenida en los documentos fuente.
- En caso de ser necesario corregir algún dato, para lo cual se tacharan los datos iniciales con una sola raya transversal que permita, que sean legibles, a continuación transcribir los datos correctos, poner firma e iniciales y fecha de corrección, dando las razones del cambio.
- No emplear jamás líquidos correctores.
- Escribir de la manera más clara con un bolígrafo de tinta negra, con el fin de facilitar la realización de fotocopias.
- Verificar cada página del cuaderno una vez completada, poner las iniciales y fechar todos los errores que hayan sido corregidos, así como cualquier alteración o modificación.
- No olvidar completar los datos que son transcritos retrospectivamente.
- Conservar los resultados originales de todas las pruebas complementarias con el fin de permitir su comprobación posterior por parte del Monitor.
- Firmar el Cuaderno de Recolección de Datos como se pida en las instrucciones generales para confirmar la autenticidad de los datos.
- El Monitor no debe olvidar desprender las hojas ya completadas del CRF.

c. Responsabilidades previas al estudio

- Contar con una copia actualizada del Curriculum Vitae del investigador y su equipo de trabajo.
- Confirmar que el protocolo del estudio ha sido leído y firmado una vez que el contenido ha sido aceptado completamente por el Comité de Ética y los investigadores.
- Comprobar la utilidad del Cuaderno de Recolección de Datos (CRD ó por sus siglas en inglés CRF “Case Report Forms”) estableciendo un ejemplo, con el fin de identificar la existencia de problemas eventuales.
- Vigilar que el investigador obtenga la fecha de la próxima reunión del Comité Ético así como la lista de documentos necesarios para la evaluación del estudio.
- Vigilar la aprobación del protocolo, por escrito, después de la consideración del Comité Ético.
- Organizar, conjuntamente con el Investigador, una reunión para discutir el estudio con todo el personal que va a participar en el mismo.
- Hacer una estimación sobre el posible número de pacientes que pueden ser incluidos mediante un análisis retrospectivo.
- Comprobar que los sitios así como sus equipos son los adecuados para la realización del estudio.
- Familiarizarse con el medicamento en estudio, lo cuál se logra mediante el uso del Investigador Brochure.
- Establecer una estrategia de reclutamiento y prever la necesidad de consultas suplementarias cuando así se requiera.
- Localizar un lugar adecuado para el archivo de la documentación del estudio por parte del investigador.
- En caso de nombrarse un coordinador del estudio, contar con sus datos completos.
- Familiarizarse con las normas de Buenas Prácticas Clínicas.
- Establecer las relaciones de trabajo con el equipo de investigación del estudio.
- Comprobar que todo el material necesario para el estudio ha sido recogido y está convenientemente almacenado.

d. Responsabilidades durante el estudio.

- Revisar que los pacientes sean incluidos en el estudio, de acuerdo con los parámetros del protocolo.
- Obtener el Consentimiento Informado de cada paciente.
- Proporcionar a cada paciente una tarjeta en la que se indica participación en el estudio e identificar un contacto para caso de emergencia.
- Completar los Cuadernos de Recolección de Datos (CRF) cuidadosamente, de manera completa y absolutamente legible.
- Conservar todos los originales de las pruebas realizadas y de los exámenes complementarios.
- Informar inmediatamente sobre Efectos Adversos Serios si éstos se presentan.
- Vigilar que las fchas teóricas de las visitas de los pacientes se respeten en medida que sea posible.
- Comprobar los envases del medicamento en estudio se dispensan por estricto orden numérico.
- No abrir los sobres de identificación, salvo que sea absolutamente necesario.
- Estar disponible para cualquier contacto con el Investigador.
- Reservar el tiempo necesario para los encuentros con el investigador a intervalos regulares, preparar las reuniones, conocer el número de pacientes incluidos y los efectos secundarios.
- Disponer de los Cuadernos de Recolección de Datos los cuales deben estar completos para verificar los datos obtenidos en todo momento.
- Tener informado al resto del personal que trabaja en el estudio del avance de éste y de cualquier cambio que pueda aparecer.
- Colaborar con el investigador principal para ordenar y mantener al día la carpeta con la documentación del estudio (*Dossier*).

e. Responsabilidades al final del estudio.

- Asegurarse de que todos los Cuadernos de Recolección de Datos están completos, firmados y que todas las correcciones han explicadas y acompañadas de las iniciales y los motivos.
- Recoger todo el material del estudio no utilizado, así como los sobres codificados.
- Conservar el expediente del estudio que comprenda el registro de pacientes, el consentimiento de estos y una copia de los cuadernos de datos.

- Organizar el archivo de los documentos.
- Solicitar al Investigador principal una opinión razonada sobre la eficacia y seguridad del medicamento estudiado, basada en los resultados obtenidos.
- Junto con el Investigador, volver a leer y comprobar del estudio y firmar versión definitiva, si, a juicio del Investigador, ha sido realizada satisfactoriamente.
- Asegurarse del control médico y de la continuidad del tratamiento a los pacientes que han participado en el estudio.
- Agradecer a los pacientes por su participación e informarles de los resultados del estudio.
- Informar al Comité Ético de la finalización del estudio y los resultados obtenidos.
- Comentar y discutir la publicación de los resultados.⁽¹⁴⁾

f. Informe de Monitoreo.

Este debe ser un informe escrito del monitor al patrocinador (cliente), de acuerdo a los PEO's del patrocinador, después de cada visita al sitio del estudio y /o cualquier otra comunicación relacionada con el estudio.

- a. El monitor deberá presentar un reporte escrito al patrocinador después de cada visita al lugar donde se realiza el estudio o una comunicación relacionada con el estudio.
- b. El informe debe incluir la fecha, lugar, nombre del monitor y nombre del investigador o de otro(s) individuo(s) a quien se haya contactado.
- c. Los informes deberán incluir un resumen de lo que el monitor revisó así como declaraciones referentes a hallazgos / hechos, desviaciones significativas, conclusiones, acciones tomadas o por tomarse y /o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.
- d. El representante designado del patrocinador debe documentar la revisión y seguimiento del informe de monitoreo.

Como ejemplo en el **esquema 6.9.1** se muestra como sería una hoja de seguimiento de Estudios Clínicos.

Hoja de Seguimiento de Estudios Clínicos.

TITULO DEL ENSAYO CLINICO:

Código: _____

Promotor: _____

Investigador Principal: _____

Servicio: _____

Fecha de aprobación del ensayo por el CEIC: _____

Fecha de autorización del ensayo por la DGF y PS: _____

Fecha de inicio del ensayo (inclusión del primer sujeto) _____

(Si el ensayo no fue iniciado justificar la causa). _____

Número de sujetos incluidos hasta la fecha _____

Perdidas Pre-aleatorización: _____

Justificación de las mismas : _____

Perdidas Post-aleatorización: _____

Justificación de las mismas: _____

Acontecimientos adversos graves _____

Fecha de finalización del ensayo _____

Informe de resultados: _____

Fecha y firma del investigador principal

Esquema 6.9.1 Hoja de Seguimiento de Estudios Clínicos.

Como se puede observar el participar como Monitor de un Estudio Clínico, es un trabajo de suma importancia ya que el Q.F.B. puede desempeñar dos de las tres partes involucradas en un Estudio Clínico, ya sea como Promotor del Estudio Clínico o como Monitor del mismo, ya que como Patrocinador cumpliría con la tarea de proporcionar el protocolo a realizar así como asegurar el abastecimiento de los documentos utilizados en el estudio y aportando los recursos necesarios para la conducción e investigación del Estudio Clínico; y como Monitor sería el responsable de la calidad durante el Estudio de Investigación Clínica, siendo el encargado de supervisar y verificar el seguimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, al mismo tiempo que facilitaría el enlace entre el investigador y el patrocinador del estudio; pero será más complicado participar como investigador ya que ese trabajo es más bien reservado a los médicos por su conocimiento en medicina y pericia con los síntomas que se presenten en los sujetos/pacientes durante el estudio y al final del mismo.

CAPITULO VII
VALIDACIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO.

Para realizar un estudio clínico, así como la recolección de datos es necesario estar apegado a normas que validaran dicho estudio, siendo estas, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) ó Normas ICH's (Conferencia Internacional de Armonización).

La Buena Práctica Clínica es el nombre que ha sido acordado para una serie de procedimientos o normas diseñados con el fin de evitar errores y fraudes, así como para garantizar que los sujetos de una Investigación Clínica mantienen íntegros sus derechos durante la misma.

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) las define como "Norma Internacional de Calidad Científica y Ética dirigida al diseño, realización, registro y redacción de informes de ensayos que implican la participación de seres humanos".

La existencia de estas normas no es nueva, y deviene de una serie de acontecimientos que en las últimas décadas fueron creando la conciencia necesaria para su desarrollo. En particular se podrían decir que existen tres tipos de razones o argumentos que las justifican, argumentos científicos, justificaciones éticas, y razonamientos económicos.

La argumentación científica reside en la necesidad mayor de evitar cada día errores y equivocaciones en el desarrollo de los nuevos medicamentos, a la vez que se dificulta también la repetición de algunos fraudes como los que se dieron en el pasado. Las justificaciones éticas se resumen tanto en el aseguramiento del respeto por los participantes como en la necesidad de asegurar la validez de los datos para la población general. En cuanto a la justificación económica se trataría de asegurar también la validez de los datos ante cualquier autoridad reguladora.

Puestas así las cosas, las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), no son otra cosa que un conjunto de obligaciones de los promotores, monitores e investigadores que participan en la realización de los ensayos clínicos y que tienen que cumplir para asegurar que todo el proceso que se llevo a cabo cumple con las normas Éticas y Profesionales que aseguren la calidad del medicamento puesto en el mercado.

7.1. Guía ICH de BPC.

El objetivo de la Guía BPC de la ICH es proveer de una norma unificada a la Unión Europea, Japón, y los Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua de datos clínicos por las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones y poder realizar un estudio clínico.

7.2. Estructuración de un Estudio Clínico.

Un estudio clínico es un estudio de investigación que evalúa nuevas opciones de tratamiento. Dicha investigación se basa en los pacientes que se ofrecen para probar tratamientos nuevos o modificados. Estos estudios se llevan a cabo en un hospital o una clínica, de ahí su nombre. Algunas veces reciben el nombre de pruebas clínicas, protocolos de investigación o investigación médica.

El propósito del estudio clínico es determinar si una nueva opción de tratamiento es segura, efectiva y mejor que la atención estándar actual.

Los estudios clínicos miden la seguridad y efectividad de nuevas opciones de tratamiento.

La atención estándar es una opción que se ha comprobado que es efectiva y que se emplea

actualmente. Del mismo modo, la efectividad de la atención estándar se basó en estudios clínicos anteriores.

Los estudios clínicos ayudan a los científicos a desarrollar mejores tratamientos y a veces conducen a curas.

La planificación comienza cuando un científico decide que un nuevo tratamiento puede ser beneficioso y que merece ser evaluado. El científico puede trabajar en una compañía farmacéutica, un organismo del gobierno, una organización de la salud, un centro de atención médica o puede ser un médico independiente.

7.3. Planeación del Estudio Clínico.

Un Estudio de Investigación Clínica patrocinado por la industria farmacéutica requiere de una planeación cuidadosa y del cumplimiento de una serie de etapas que garanticen el desarrollo exitoso del proyecto para determinar si es viable o no.

Por lo cuál la forma de estructuración sería de la siguiente manera:

- Firma del acuerdo de confidencialidad del Investigador con el Patrocinador.
- Visita de evaluación del Centro de investigación.
- Revisión y aceptación del Protocolo.
- Formalización de Acuerdo Contractual con el Patrocinador.
- Trámites de aprobación del protocolo ante el Comité Ético Científico y las autoridades sanitarias locales.
- Identificación de recursos para la ejecución del proyecto: planta física y equipos.
- Organización del equipo de trabajo, contrataciones y definición de responsabilidades.
- Recepción e inventario de suministros y medicamentos.
- Plan estratégico para reclutamiento de pacientes.
- Visita de inicio (Apertura del Centro de Investigación).

7.4. Protocolo.

El plan de acción se llama protocolo. En él se detallan los objetivos del estudio, que se hará y por qué.

El protocolo también describe las condiciones para incluir o excluir a los pacientes del estudio. Por ejemplo, los pacientes con un cierto tipo y fase de cáncer serán incluidos; así como los pacientes con otro tipo y fase no podrán participar.

7.5. Tramites de aprobación del Protocolo.

Por regla todo proyecto de investigación en el que participan seres humanos debe ser sometido, para su aprobación, a un Comité Ético Científico formalmente constituido, ya que sin su aprobación no se puede poner en marcha dicho estudio. La aprobación la puede presentar el investigador o el centro donde se desarrollará el estudio; del Comité Ético de Investigación se obtendrá una lista de los documentos requeridos. Dichos documentos y trámites varían de u comité a otro y de un país a otro de acuerdo con la legislación vigente. En algunos países se requiere de un trámite adicional ante las autoridades sanitarias, antes de que se dé la autorización para iniciar el proyecto.

Protocolo de Investigación (última versión aprobada).
Consentimiento Informado (Modelo).
Brochure del Investigador.
Número IND (Identification New Drug Number) del producto en estudio para Fases I a III que van a someterse a aprobación.
Carta de compromiso de indemnizar pacientes, al investigador y a su equipo, en caso de que ocurran lesiones derivadas del estudio, acompañada de una póliza de seguro de acuerdo con la legislación local.
Contrato del estudio.

Cuadro 7.5.1. Documentos aportados por el patrocinador al investigador para iniciar trámites de aprobación del protocolo.

Una vez revisados y aceptados los documentos, el investigador debe devolverlos al patrocinador, junto con los documentos complementarios mencionados a continuación.

El protocolo ("agreement page") firmado y fechado por el investigador principal
Consentimiento Informado revisado y adaptado a la regulación local.
Curriculum vitae del investigador principal y de los demás investigadores participantes, firmado por ellos.
Certificación del laboratorio clínico donde se realizan los exámenes, incluyendo permiso de funcionamiento, curriculum vitae del director y lista de valores normales.
Forma 1572 debidamente llena y firmada por el investigador principal (únicamente para estudios Fase I a III que van a ser sometidos a la FDA, o Secretaría de Salud).
Propuesta del estudio (el cuál requiere de la aprobación del patrocinador para hacer válido el contrato).
El nombre del Comité Ético Científico que reconocerá el estudio su dirección y su lista de integrantes.
Aprobación del protocolo por el Comité Ético Científico que reconocerá el estudio, su dirección y su lista de integrantes.
Aprobación del Protocolo por el Comité Ético Científico.

Cuadro 7.5.2. Documentos que el investigador debe entregar al patrocinador

Ahora necesario llevar un control de los datos obtenidos para así saber si es que se presentaba algún problema en el proceso del estudio clínico.

Al principio cada empresa farmacéutica llevaba por su cuenta dicho registro pero con el tiempo se observó que era necesario unificar criterios para la recolección de estos datos.

Fue que así, basándose en las normas de BPC o ICH's se procedió a unificar también los **Cuadernos de Recolección de Datos (CRF)** apejándose a las normas vigentes del lugar donde se realiza el estudio clínico, para así llevar un control muy estricto de todo el proceso de investigación.

Los pacientes que participan en estudios clínicos son controlados cuidadosamente. Son sometidos con frecuencia a análisis de sangre, rayos X y otros procedimientos para detectar y registrar cualquier cambio, sea bueno o malo, en sus condiciones. Estos controles le dan a los científicos datos valiosos para tomar decisiones sobre la atención médica y para documentar los resultados de la investigación.

7.6. Diseño de los protocolos de un estudio clínico.

Las denominadas "Case Report Forms" (CRF) o Cuadernos de Registro de Datos (CRD).

El objetivo de la investigación farmacéutica, en sus vertientes preclínica o experimental y clínica, es avalar, con razonable fiabilidad, que la especialidad que se presenta a registro farmacéutico posee un perfil de eficacia y seguridad adecuadas para su enfoque terapéutico. Obviamente, el desarrollo de una nueva molécula terapéutica o producto sanitario es una actividad extraordinariamente costosa, que requiere gran inversión de tipo humano, económico y temporal.

Dejando aparte que el plan de desarrollo, es decir, el número y los objetivos de los experimentos planeados sean correctos, cada experiencia debe tener una estructura clara para facilitar la recogida, procesamiento y análisis de los datos obtenidos.

En el caso de la investigación clínica, las características y contenidos de un ensayo clínico deben estar definidos en un protocolo, o documento legal que establece la razón de ser de un estudio, sus objetivos, diseño, metodología, análisis previsto de los resultados y condiciones de su realización.

Otro elemento esencial en el desarrollo de un ensayo clínico es el Cuaderno de Registro de Datos (CRD), si conservamos la nomenclatura anglosajona sería, Case Report Form (CRF).

La normatividad internacional requiere que el CRF sea incluido en la documentación sometida a aprobación por los Comités Éticos Institucionales y las Autoridades Sanitarias.

El cuaderno de recogida de datos es un formulario, con espacios definidos, diseñado para anotar las variables recogidas durante un ensayo clínico. El documento, siempre personalizado para un proyecto de investigación clínica concreto, permite registrar todos los datos que se solicitan en el protocolo y, según las normas de Buena Práctica Clínica, debe ser reflejo de la documentación clínica original historia clínica, informes de laboratorio, exploraciones complementarias, individual para cada paciente o voluntario y debe facilitar la reproducción de los datos generados, su tratamiento estadístico, la preparación y corrección del informe final de un ensayo clínico y, en definitiva, la sustentación científica de un nuevo medicamento o producto sanitario. ⁽¹⁵⁾

Confección de un cuaderno de registro de datos. Principios básicos.

Tres premisas fundamentales deben plantearse previamente a la confección de un CRF para un ensayo clínico determinado:

1. Tipo de información que se debe registrar.

2. Forma de complementar las respuestas, para facilitar su manipulación y validar los datos transcritos.

3. Diseño gráfico que asegure un registro e interpretación adecuados.

Tipo de información que se debe registrar.

Lógicamente, todo CRF debe presentar unos letreros básicos. Entre ellos, deben constar claramente los datos de identificación del sujeto, iniciales, número de paciente, código de aleatorización, número de historia clínica, fecha de nacimiento, notificación de que se ha consentido participar en el estudio y los datos de identificación del investigador, más o menos extensos, según los intereses del estudio. Los datos demográficos edad, sexo, raza, peso, altura, etc., el diagnóstico de la enfermedad en estudio para verificar que un paciente determinado sufre el proceso en evaluación, los criterios de selección del protocolo facilitan la revisión de las condiciones exigidas por el protocolo, junto con la valoración clínica, analítica y complementaria inicial, completan el conjunto de datos que definen el estado basal de cada individuo sometido a investigación clínica.

El conjunto de datos referidos al tratamiento en evaluación incluirá las fechas de inicio de la terapéutica, dosis, esquema de tratamiento, fecha de las sucesivas visitas, registro de sucesos intermedios, etc. La respuesta al tratamiento se recogerá como pruebas funcionales, analítica, acontecimientos adversos, calidad de vida, etc. Finalmente, en todo CRF debe constar la causa exacta por la que se concluye la investigación clínica, para un paciente determinado, poniendo fin al período de tratamiento y observación, así como acontecimiento adverso, ineficacia terapéutica, decisión del paciente.

Complementación de datos.

Los datos a registrar en investigación clínica deben estar perfectamente definidos y delimitados, para dificultar la existencia de datos aberrantes y facilitar su transcripción informática y procesada.

Los tipos de representación más utilizados son la alfanumérica, las respuestas de elección múltiple, las matrices o grupos complejos de preguntas y las escalas analógicas o análogo-visuales. En la medida de lo posible, debe evitarse registrar texto libre y habituarse a la codificación de todos los valores.

El concepto de codificación hace referencia a la asignación de un valor concreto a determinadas variables de un estudio para homogeneizar la nomenclatura y facilitar su tratamiento estadístico. Entre las diferentes posibilidades, destacan la asignación de códigos arbitrarios a los datos en representación alfanumérica, selección múltiple o matrices (1, 2, 3,, 9, 99, 999: sin información) o utilizar códigos preestablecidos para nombres genéricos, patología o acontecimientos adversos.

La representación de tipo alfanumérico limita el espacio de las respuestas, predetermina el volumen de información de la base de datos y evita las entradas aberrantes, requiere una alta precisión en su definición deben aceptarse tantos dígitos, incluidos los decimales, como posibilidades puedan tener cada parámetro. Este tipo de representación es muy útil para el registro de los datos de identificación del paciente, del investigador o los resultados de laboratorio (**Cuadro 7.6.1**)⁽¹⁵⁾

Representación alfanumérica.

Iniciales del paciente.

Número del paciente.

Fecha de nacimiento.

Hemoglobina. Correcto

 Incorrecto

Cuadro 7.6.1 Ejemplos de representación alfanumérica ampliamente utilizados en Investigación Clínica.

Las respuestas de elección múltiple permiten marcar o codificar la respuesta correcta, de un conjunto de posibilidades. En el primer caso se trata de señalar con una "X" la casilla correcta, en el segundo se debe escribir el código correspondiente en la casilla. Siempre debería dejarse la posibilidad para que no se conozca la respuesta ("no se sabe", "no aplicable", "no disponible") (Cuadro 7.6.2) ⁽¹⁵⁾

Respuestas de elección múltiple	Respuestas de elección múltiple
Sexo (1-masculino, 2-femenino) <input type="checkbox"/>	Sexo Masculino <input type="checkbox"/> femenino <input type="checkbox"/>
Raza (1-caucásico, 2-asiático, 3-otros, 4-no disponible) <input type="checkbox"/>	Raza caucásico <input type="checkbox"/> asiático <input type="checkbox"/> otros <input type="checkbox"/> no disponible <input type="checkbox"/>
Criterio de inclusión-n <input type="checkbox"/>	Criterio de inclusión-n sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
Criterio de inclusión-m <input type="checkbox"/>	Criterio de inclusión-m sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>

Cuadro 7.6.2. Ejemplos de respuestas de elección múltiple, los responsables de la investigación deben transcribir el código correcto, en el ejemplo de la derecha, o deben marcar la respuesta apropiada en el de la izquierda.

7.7. Normas generales para el diseño gráfico de los cuadernos de registro de datos.

Este apartado sólo pretende guiar los principios más básicos en cuanto al diseño de un CRF. Lógicamente, en toda actividad gráfica y de presentación de manuscritos, se antepone la decisión de la persona encargada de elaborar un documento de este tipo.

Como normas generales, son preferibles los formatos verticales y siempre homogéneos a lo largo de todo el cuaderno. Las hojas se recomienda que sean impresas por triplicado un original y dos copias. La hoja original se incluye en el archivo del ensayo clínico, el eurocalco 1 o copia uno (EUROCALCO Papel utilizado para obtener duplicados sin usar papel carbón. Con una capa especial de micro-cápsulas que al aplicarse presión crea el duplicado por rotura de las mismas se consigue una copia totalmente homogénea. Se caracteriza por la excelente calidad de copia gracias a su avanzado sistema de fabricación único en Europa. Ideal para todo tipo de formularios, albaranes, facturas y otros documentos que contengan múltiples copias.) Suele enviarse a la unidad de garantía de calidad de la empresa promotora del ensayo, el eurocalco 2 o copia 2 debe quedar en el centro de investigación donde se complementa.

El formato de las hojas debe ser estándar y de fácil codificación, aunque el resultado final puede ser muy variable, dependiente siempre de los procesos normalizados de trabajo de cada promotor.

El diseño de un CRF debe facilitar, siempre, su complementación por parte del investigador. Así, debería utilizarse una única letra convencional a lo largo de todo el documento, con estilos variables negrita, mayúscula, grande, pequeña, subrayada, etc.; los títulos y encabezados deberían tener un formato y localización similar a lo largo de todo el documento, debiendo evitar espacios en blanco innecesarios o información demasiado condensada (Cuadro 7.6.3.5 y Cuadro 7.6.3.6).

(15)

Visita de selección		datos demográficos	
Edad	<input type="text"/> <input type="text"/>	¿Fuma?	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>
Sexo	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	¿Bebe?	<input type="checkbox"/>
Peso	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		1= si; 2= no
Modificación concomitante			
Fármaco 1:	_____	Dosis	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Genérico 2:	_____	Dosis	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Cuadro 7.6.5. Modelo de CRF difícil de entender y complementar.

Departamento Estadio _/_				Departamento Estudio _/_			
Promotor		Promotor		Promotor		Promotor	
CRF	Centro No.	Paciente	Visita	CRF	Investigador	Paciente	
□□□	□□□□□	□□□□	02/01	<u>Constantes vitales</u>			
Fecha (día/mes/año)		Glucosa en ayunas (mmol/L)	(mg/dL)	Fecha (día/mes/año)	Temperatura máxima diaria	Pulso radial máximo diario Pulsaciones /min.	Presión sanguínea máxima diaria
□□□□		□	□	01	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	02	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	03	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	04	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	05	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	06	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	07	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	08	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	09	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	10	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	11	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	12	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	13	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	14	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	15	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	16	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	17	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	18	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	19	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	20	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	21	□□□	□□□	□□□□□
□□□□		□	□	22	□□□	□□□	□□□□□
Si la glucosa sanguínea no se encuentra entre 70 y 150 mg/dL (3.9-8.33 mmol/L); ajuste la dosis de acuerdo con el protocolo							

Cuadro 7.6.3.6 Ejemplos opuestos de formularios que dificultan su complementación.

En el caso de la izquierda, existe una gran cantidad de espacio en blanco innecesario; en el de la derecha se presenta información demasiado condensada.

En ocasiones, puede ser interesante la inclusión de instrucciones claras para su complementación y constituye una buena práctica la agrupación de los datos por módulos, o grupos de elementos referidos a una misma categoría de información. Los módulos, especialmente cuando se dispone de una biblioteca con este tipo de elementos, permiten un diseño rápido, pudiendo adaptarse a las exigencias de cada apartado en particular. Una biblioteca dividida en 11 tipos de módulos es una alternativa viable para cualquier departamento de investigación clínica. Los 11 módulos básicos podrían ser:

1. Datos de identificación promotor
2. Paciente
3. Investigador
4. Período del estudio
5. Datos demográficos
 - fecha de nacimiento
 - raza
 - sexo
 - altura
 - peso, etc.
6. Criterios de selección inclusión exclusión
7. Historia clínica y exploración física
8. Medicación concomitante
9. Diagnóstico de la enfermedad en estudio
- Control analítico, control clínico
 - peso
 - altura
 - Presión arterial
 - frecuencia cardiaca
 - frecuencia respiratoria
 - parámetros de valoración de la enfermedad específico para cada indicación
10. control de medicación
11. valoración de la seguridad del fármaco o producto sanitario en estudio que recoja, como mínimo, todos los apartados solicitados en el formulario editado por el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

El CRF debe estar dividido en fases o períodos del estudio, siguiendo un orden cronológico en la secuencia de información y un orden evidente en el curso de las preguntas. Excepcionalmente, en algunos estudios podría ser más oportuno la agrupación de variables y todas las mediciones de una variable, a lo largo del estudio, en una página, en forma tabulada. Este tipo de diseño cada día se utiliza menos, ya que el procesamiento informático de los datos permite, a posteriori, hacer todas las representaciones y operaciones que se estimen relevantes.

Las fases o períodos estándar, siempre sometidos a las necesidades particulares de cada estudio, son las siguientes:

1. Visita de selección: donde debe recogerse la exploración inicial del paciente o voluntario, el diagnóstico, las exploraciones complementarias solicitadas por el protocolo, lavado de la medicación incompatible con el estudio, fases de entrenamiento previo si se considera, etc.
2. Visita de inclusión: independiente o recogida en la visita de selección, debe revisar los criterios de inclusión y de exclusión del estudio, confirmación diagnóstica y confirmación de que se ha otorgado el consentimiento informado.
3. Visitas periódicas, variable según el protocolo, permiten evaluar los parámetros de eficacia y seguridad. En estas visitas deben registrarse los parámetros relacionados con las variables primarias y secundarias de eficacia, las variables de laboratorio, acontecimientos adversos y complementación de las pautas terapéuticas.

4. Visita u hoja /s de cierre: donde se efectúe una evaluación clínica global del producto en ensayo, las etiquetas de la unidad de medicación asignada al paciente, la causa de finalización del estudio y /o la posibilidad de realizar algún comentario con las limitaciones correspondientes.

7.8. Recomendaciones Generales.

El conjunto de recomendaciones a tener en cuenta en el momento de diseñar un CRF, para un protocolo de ensayo clínico, de cualquier especialidad, puede resumirse en los siguientes puntos:

1) El CRF debe reflejar la secuencia de la investigación, para facilitar su complementación periódica, coincidiendo con cada una de las visitas programadas.

2) En el inicio del proyecto es deseable elaborar un diagrama o tabla del estudio, para identificar, de esta manera, el número de periodos del estudio, el tipo de formularios necesarios y la organización del CRF.

Durante el diseño del CRF es útil localizar los formularios o módulos estándares aplicables a un estudio por ejemplo, demografía, acontecimientos adversos, medicación concomitante, adoptar los formularios utilizados previamente en estudios de características similares y diseñar nuevos formularios o módulos cuando se crea conveniente.

4) Una premisa importante la constituye, no registrar más información que la precisa cuanto más preguntas se formulen menor es su especificidad y calidad y no formular hay que preguntas negativas por ejemplo, ¿el paciente carece de patología del sistema hematopoyético?.

5) Incluir los identificadores apropiados en los márgenes de cada hoja de registro de datos. Como mínimo: nombre del promotor, número de estudio, identificación del investigador, identificación del paciente, número de visita o período.

6) Agrupar todos los formularios hojas aplicables a un estudio clínico para crear el cuaderno de registro de datos.

7) Distribuir el CRF, para su revisión, a las personas implicadas en el desarrollo del estudio monitor /es, adjunto /s de investigación, estadístico /s, investigadores seleccionados, unidad de control de calidad. La revisión debe incidir en una serie de aspectos:

- ✓ Inclusión de todos los apartados del protocolo.
- ✓ Formulación clara y comprensible de todas las preguntas.
- ✓ Espaciados, dígitos y codificación correcta de cada dato del CRF.
- ✓ Identificación de todos los datos del CRF, con nombre estándar o el más utilizado.

8) Revisar y corregir el CRF, de acuerdo con las sugerencias recibidas; distribuir para su aprobación.

9) Crear la base de datos.

10) Coordinar la edición de los CRF del estudio.

En definitiva, el cuaderno de registro de datos de un protocolo de ensayo clínico es una herramienta fundamental para su evaluación. La elaboración de documentos confusos y poco

manejables limita, por no decir imposibilita, llegar a conclusiones válidas, a partir de datos que puedan haber necesitado meses o años de trabajo, en centenares o miles de pacientes. Por todo ello, su diseño y elaboración es un proceso que requiere una gran inversión temporal, en el que deben implicarse diferentes profesionales, para colaborar significativamente en el correcto desarrollo de una nueva molécula o producto sanitario.

7.9. Manejo de los datos y documentos de estudio (documentación)

Algo fundamental para tener Buenas Prácticas Clínicas es la documentación escrita de cada procedimiento seguido en la realización del Estudio Clínico. Es primordial que esta documentación sea llevada de manera que permita que una persona ajena al estudio pueda corroborar los resultados con base a los Documentos Fuente del estudio. El realizar un monitoreo exitoso depende de la integridad de los documentos y a su vez es evaluado en las auditorías internas o externas. Dentro del Apéndice H se presentan los procedimientos de documentación empleados en la conducción de un Estudio Clínico. ⁽²⁵⁾

7.10. Documentos del Estudio.

Estos se agrupan principalmente en cuatro categorías que son:

Documentos Fuente: Son los documentos originales pertenecientes al paciente, escritos por su médico o el personal de apoyo, su existencia es independiente de la participación del paciente en el estudio de investigación. Siendo los siguientes:

- Expedientes Clínicos ordinarios del paciente.
- Expedientes de investigación.
- Exámenes de laboratorio y gabinete.
- Exámenes adicionales.

Documentos propios de la Investigación: Son los documentos creados específicamente para recopilar información generada por la Investigación Clínica:

- Cuadernos o formularios de recolección de Datos (CRF).
- Diarios del paciente.

Documentos de Respaldo: Son los registros que permiten comprobar la asistencia de los pacientes a las citas relacionadas con el protocolo por ejemplo:

- Agendas.
- Registros.

Documentos Regulatorios: Son todos los documentos de índole administrativa necesarios para la conducción del estudio en estricto cumplimiento de la legislación vigente y de las normas de la Buena Práctica Clínica.

- Carpeta del Investigador.
- Formatos de monitoreo.

Documentos Fuente.

Los Documentos Fuente son aquellos en los que se recopila la información original del paciente como son su Historial Clínico previo al estudio y que no fueron generados para el estudio como el expediente de investigación. También se incluyen los expedientes hospitalarios, los expedientes de clínicas de consulta externa o ambulatoria y los expedientes de los consultorios médicos particulares. Estos documentos ofrecen información insustituible para comprobar la existencia del paciente, documentar sus antecedentes médico-quirúrgicos a la hora de evaluar los criterios de inclusión exclusión en el estudio.

También se incluyen en estos documentos los reportes originales de exámenes de laboratorio y los documentos generadores de dichos reportes, es decir, en el caso de una radiografía, debe conservarse tanto la radiografía como el reporte del radiólogo.

Expediente de Investigación: Es un registro médico del paciente creado para recolectar toda la información relacionada con el estudio en el que participa. En él se incluye tanto la información colectada durante el estudio como los resultados de los exámenes de laboratorio y gabinete. Se incluye también una copia del consentimiento informado del paciente para participar en el estudio.

El expediente de investigación debe incluir los documentos siguientes:

- Historia clínica completa.
- Examen físico completo.
- Hoja de referencia del médico de cabecera del paciente que lo refiere a la inclusión en el protocolo.
- Fotocopias de otros expedientes médicos del paciente.
- Notas de evolución correspondientes a cada visita del protocolo.
- Hojas especialmente diseñadas para coleccionar información específica del protocolo, como escalas de evaluación, etc.
- Consentimiento Informado debidamente firmado.
- Reportes de los exámenes de laboratorio y otros exámenes establecidos por el protocolo.
- Notas de médicos que hayan participado como inter consultantes.
- Memorándum de conversaciones telefónicas con el paciente.

Este documento no sustituye a los otros expedientes médicos del paciente. Ofrece varios beneficios, como garantizar que si se extravía el expediente hospitalario del paciente, existen registros que pueden sustentar la información del paciente y además centraliza toda la información del paciente relacionada con el estudio en un sitio que resguarda de una manera más efectiva su confidencialidad.

Es necesario destacar que el investigador debe abrir un expediente de investigación para cada paciente que este considerado para participar en el estudio y no solo a aquellos pacientes que participan en el estudio y se debe mantener este documento como un registro histórico y como evidencia del proceso de inclusión.

Documentos de Investigación.

Son los documentos preparados para recoger la información del estudio y reportarla al patrocinador. Los más utilizados son:

1. **El Cuaderno o ficha de Recolección de Datos (CRF):** es el documento de investigación más importante; generalmente es proporcionado por el patrocinador y se imprime en papel de tres colores con carbón incorporado (copias). En él se anota la información que fue recogida originalmente en el expediente del paciente o en los reportes de exámenes. Una vez completada la información, el monitor procede a deshojarlos, para dejar una copia en el centro de investigación y enviar las otras dos al patrocinador.
2. **Diarios del paciente:** son cuadernos que el sujeto participante llena para evaluar su respuesta a la medida terapéutica aplicada. El investigador puede revisarlos con el sujeto para asegurarse que fueron completados adecuadamente, pero no puede modificarlos ni agregarles información.
3. **Preguntas (“Queries”):** Son formularios diseñados por los patrocinadores para corregir datos ya recolectados en el CRF, una vez que este ha sido deshojado. Es responsabilidad del Investigador completar éste documento y devolverlo al patrocinador a la brevedad posible.
4. **Cuestionarios de la calidad de vida:** Constituyen equipos centrados específicamente en el bienestar del sujeto participante, donde a través de un interrogatorio dirigido, se califica el grado de bienestar o alivio que siente el paciente.

Documentos de respaldo

Estos documentos, que incluyen las agendas de citas, los registros de laboratorio, etc., cumplen con una doble finalidad: por una parte son de gran utilidad en la organización del estudio, ayudando a que los pacientes acudan a las citas del protocolo y por otra parte, representan una prueba adicional de la participación del sujeto en el estudio. Existen variedades de éstos listados. Se describen algunos a continuación:

- **Agendas de citas:** Son una herramienta muy útil en la conducción del estudio; es importante que se lleven de manera ordenada y completa y que se cumpla con algunos principios generales, indicando:
 - a) Nombre completo del sujeto, la fecha y la hora de la cita.
 - b) El estudio en que participa y la visita que corresponde.
 - c) Si el sujeto asistió o no a la cita.
 - d) Las citas de cada día.
 - e) El nombre del investigador que vio al paciente.
 - f) Las citas en que participan sub-especialistas.
 - g) Los días de monitoreos o auditorías y quién las realizó.
 - h) Las inspecciones de la FDA u otras autoridades sanitarias.

Al igual que en todos los documentos del estudio, en las agendas no se debe borrar ni usar líquido corrector.

- **Registro de firmas:** Este documento es el registro de firmas de los pacientes, cuando acuden a las citas. Este documento se usa en centros donde participan un número de pacientes importantes. Es de suma importancia ya que contiene la información del paciente de su propio puño y letra. Estos registros de firmas también se utilizan para registrar las visitas de los monitores del estudio.

- **Registro de farmacias:** Los registros para dispensar los medicamentos del estudio representan otro documento de soporte muy importante. Estos registros deben señalar:
 - a) ¿A quién se le dispense el medicamento?
 - b) ¿Cuál medicamento y cuanto se le dispense al paciente?
 - c) ¿Quién dispense el medicamento?
 - d) ¿Cuándo se dispense el medicamento?
- **Registro de laboratorio:** Los registros de laboratorio son también un método excelente para corroborar la asistencia de los pacientes a las citas y su participación real en el estudio. Estos registros normalmente incluyen la siguiente información:
 - a) Nombre del paciente
 - b) ¿Cual examen se realizó?
 - c) Fecha y hora en que se realizó el examen
 - d) Fecha y hora en que se reporto el resultado del examen
- **Registros de pagos de los sujetos participantes:** Los pagos por concepto de transporte, alojamiento o alimentación, cuando se registran adecuadamente representan otra forma de confirmar la visita del sujeto. Esta información puede reforzarse con los recibos originales por los servicios prestados.

Documentos Regulatorios.

Carpeta o Archivo del Investigador (Investigator's Brochure).

Los documentos regulatorios representan la contra parte administrativa de los registros clínicos de los pacientes. Estos documentos son presentados por el investigador al patrocinador y al Comité Ético Científico que aprueba el estudio y por los documentos enviados por ellos al investigador siendo principalmente:

- Protocolo de investigación firmado y fechado por el investigador principal.
- Enmiendas o revisiones al protocolo firmados y fechadas por el investigador principal.
- Consentimiento Informado aprobado por el Comité Ético Científico (cada versión) .
- Muestra del Cuaderno de Recolección de Datos con las instrucciones de llenado.
- Documentos del Comité Ético Científico (**IRB (Investigator's Brochure)**):
 1. Lista de miembros
 2. Carta de presentación del estudio y carta de aprobación.
 3. Presentación y aprobación de Enmiendas.
 4. Informes de datos de seguridad del medicamento.
 5. Informes periódicos de avance e informe final.
 6. Reporte de los Eventos Adversos Serios.
 7. Renovación anual del protocolo.
- Listad de pacientes enrolados, con su asignación de tratamiento y de los pacientes que fueron sometidos a consideración pero no fueron incluidos (screen failures).
- Forma FDA 1572/3 firmada por el investigador principal y todas sus actualizaciones

presentadas durante la ejecución del estudio (para estudios Fase I a III que se van a utilizar para un NDA ante la FDA).

- Documentos de laboratorio: Certificados de acreditación con su fecha de expiración, Curriculum Vitae del director, lista de rangos normales.
- Correspondencia con el patrocinador y documentación de los contactos telefónicos.
- Lista de todo el personal del estudio, con las fechas en que se incorporaron, registro de sus firmas completas y abreviadas.
- Registro de las visitas del patrocinador con las firmas de los monitores y sus fechas de visita.
- Registros de medicamentos con sus inventarios de entradas y salidas.
- Contrato y acuerdo financiero.

7.11. Forma 1572/3 de la FDA.

Esta forma es un documento de presentación obligatoria ante la FDA de los Estados Unidos para todo estudio que involucre un nuevo medicamento, una nueva indicación para un fármaco aprobado o un nuevo dispositivo, que vayan a ser sometidos a la aprobación de la agencia para su uso en seres humanos. Esta forma representa un contrato entre el investigador principal y la FDA, en la cuál el investigador se compromete a conducir el estudio en estricto apego al protocolo y al código de regulaciones federales de la FDA.

7.12. El Investigador Principal.

Responsable de la conducción de un Estudio Clínico el cuál debe vigilar que se sigan las Buenas Prácticas Clínicas ya sea en el aspecto clínico como en el regulatorio del estudio. La forma 1572/3 de la FDA debe llevar su firma al aceptar dicha responsabilidad. El documento se debe actualizar cada vez que haya un cambio de los sitios autorizados para realizar el estudio o ya sea en el equipo de trabajo.

Este formulario contiene un apartado para anotar a los colaboradores o subinvestigadores, que son todos los miembros del equipo de investigación designados y supervisados por el investigador principal, para realizar procedimientos o tomar decisiones críticas relacionadas con el estudio, tales como la prescripción del medicamento en estudio, la realización de procedimientos invasivos, la obtención de consentimientos informados, etc. Esta delegación de funciones debe realizarse por escrito y no exime al investigador principal de la responsabilidad de supervisar a sus colaboradores en el cumplimiento de estas actividades.

7.13. Almacenamiento y custodia de los documentos del estudio.

Esta tarea es responsabilidad del investigador principal, del patrocinador y del Comité Ético Científico del estudio. La custodia se debe mantener por un periodo de tiempo para permitir una oportuna verificación de su contenido por una agencia reguladora o por la FDA.

En la actualidad se recomiendan períodos mínimos de tiempo de custodia en estudios de investigación clínica siendo normalmente como la siguiente información:

- Al menos después de la última aprobación de una solicitud de comercialización a una región adscrita a los ICH y hasta que no queden solicitudes pendientes o en proyecto en una región ICH.
- Hasta que hayan pasado al menos 2 años de la suspensión formal del desarrollo clínico del

producto en investigación.

- Estos documentos; sin embargo, deben conservarse por un periodo más prolongado si lo marcan los requisitos reguladores pertinentes o se acuerdan con el patrocinador.

Un buen investigador nunca destruye ningún documento antes de los periodos mencionados y hasta no haber recibido ninguna autorización escrita del patrocinador del estudio.

Cada que finaliza un estudio de investigación clínica se deben almacenar en custodia distintos documentos:

- a) Archivos de documentos regulatorios.
- b) Expedientes de investigación (incluyendo copias de consentimientos informados) de todos los sujetos que ingresaron al estudio.
- c) Copias de los cuadernos de recolección de datos (CRF's)
- d) Expedientes de investigación de los sujetos que no fueron enrolados en el estudio.
- e) Documentos Fuente, cuando no forman parte de un expediente institucional o también cuando forman parte del un archivo de un médico privado.
- f) Documentos de respaldo (agendas de citas, registros de visitas, etc.)

Todos los documentos que sean almacenados deberán estar localizados en un lugar que garantice su preservación a largo plazo. Cuando un investigador decide retirarse de su práctica profesional o cambiar de domicilio debe informar al patrocinador por escrito de su nueva dirección y de donde continuará la custodia de los documentos. En caso de transferir la custodia a otra persona, esta responsabilidad deberá ser delegada por escrito y de mutuo acuerdo con el investigador, la nueva persona responsable y el patrocinador. ^(11, 13, 16)

7.14. Reporte de Efectos Adversos.

Se define como Evento Adverso, cualquier evento médico que ocurra en un sujeto que participa en un estudio de Investigación Clínica a quien se le administrado un producto farmacéutico, se le a colocado un dispositivo o se le ha realizado un procedimiento quirúrgico. El evento puede ser evidente para el sujeto, como en el caso de un síntoma, o puede no haberlo notado, como en el caso de una alteración en una prueba de laboratorio. El evento puede o no tener relación con el producto en estudio, de manera que no se limita a aquellos eventos que guardan una relación causal.

Clasificación de los Eventos Adversos.

Los eventos adversos se clasifican en diferentes grupos de acuerdo con su severidad, su grado de predicción o su relación causal con la intervención efectuada:

Severidad	Predicción	Relación causal con la intervención
Serios/No Serios	Esperados /Inesperados	Relacionados /No relacionados

Eventos Adversos Serios.

Se incluye en ésta categoría una serie de condiciones que requieren de un reporte inmediato al Comité Ético Científico. Se consideran Eventos Adversos Serios:

1. Muerte por cualquier causa.
2. Eventos que ponen en peligro inminente la vida del sujeto.
3. Eventos que requieren hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria.
4. Eventos que resulten en incapacidad permanente.
5. Eventos que involucren anomalías congénitas.

Así como aquellos Eventos Adversos que, a criterio del investigador puedan dañar al sujeto y requieran intervención médica o quirúrgica para evitar que ocurra uno de los resultados antes mencionados, deben considerarse como serios y reportarse como tales los que produzcan una reacción alérgica, convulsiones o fármaco-dependencia.

Se define como hospitalización al internar al sujeto en un centro hospitalario, aunque sea por un periodo menor a 24 horas. Pueden ser excluidas de esta categoría:

- Admisiones para tratar una condición preexistente que este documentada en la historia clínica de ingreso y que haya sido planteada previo al estudio.
- Admisiones por problemas sociales.
- Admisiones contempladas en el protocolo, como parte de los procedimientos del estudio.
- Admisiones opcionales, tales como la cirugía cosmética.

Todos los Eventos Adversos que no correspondan a las categorías definidas como “Serios” se consideraran como No Serios.

Eventos Adversos Inesperados.

Se considerará un Evento Adverso Inesperado si no ésta descrito en el Manual (Brochure) del investigador, ya sea por su naturaleza, su gravedad o su frecuencia. Todos los eventos descritos en el Manual del Investigador se considerarán “esperados”.

Relación del Evento con el producto en estudio.

La relación causal del evento con el producto en estudio, es una de las decisiones más importantes que un investigador tiene que tomar en la conducción de la investigación clínica. Para tomar dicha decisión, el investigador debe recurrir a toda su pericia médica y apoyarse en la mayor cantidad de evidencia clínica que le permita justificar su criterio. Lamentablemente, como en muchas situaciones clínicas, la decisión no es fácil y frecuentemente hay situaciones en que no se puede asegurar con certeza si esta relación causal existe. Con el fin de estandarizar las interpretaciones, se han desarrollado categorías para clasificar el evento según su relación con el producto en estudio.

Categoría	Descripción
No relacionado	Evento adverso que no está relacionado con el uso del fármaco.
Dudosa	Evento adverso en que una explicación alternativa es más probable. La relación en el tiempo sugiere que una relación causal es poco probable.
Posible	Evento adverso que podría deberse al uso del fármaco. Una explicación alternativa no es concluyente. La relación en tiempo es razonable, por lo tanto no se puede excluir la relación.
Probable	Evento adverso que podría deberse al uso del fármaco. La relación en tiempo es sugestiva y confirmada al desaparecer el evento cuando se suspende el medicamento. Una explicación alternativa es poco probable.
Definitivo	Evento adverso que no puede explicarse por una causa alternativa. La relación en tiempo es muy sugestiva. El evento desaparece al suspenderse el medicamento y reaparece al reanudarlo.

Cuadro 7.14.1 Relación Causal de los Eventos Adversos.

Reporte de los Eventos Adversos.

Una de las mayores responsabilidades de un investigador es el reporte de los eventos adversos. Cada compañía patrocinadora tiene sus regulaciones propias para el reporte de los eventos adversos, las cuales se encuentran establecidas en su manual de procedimientos. Sin embargo, existen normas generales que se presentan a continuación:

- Nombre del protocolo, número de la compañía patrocinadora.
- Nombre del investigador principal y centro donde ocurrió el evento.
- Datos demográficos del sujeto incluyendo número de distribución aleatoria.
- Categoría del evento adverso serio.
- Descripción del evento adverso.
- Tratamiento que recibió el sujeto, incluyendo medicación concomitante. En caso de estudios doble ciego reportar ambos medicamentos.
- Indicación por la que se le administró el tratamiento.
- Relación Fecha de administración/ Fecha de aparición del evento.
- Opinión del investigador sobre relación causal con el fármaco en estudio.
- Acción tomada (disminución de dosis, suspensión temporal o definitiva del medicamento, administración de tratamiento adicional)
- Desenlace o resultado del evento.
- En caso de muerte: reporte de autopsia, dictamen médico de defunción, dictamen médico forense, etc.

Cuadro 7.14.2. Contenido de un Reporte de Evento Adverso Serio.

Un Evento Adverso serio que ocurra en cualquier otro momento después de completar el estudio, debe reportarse inmediatamente al detectarse, si se sospecha que existe una relación causal con el producto en estudio. El reporte de un evento adverso serio se realiza en formularios especialmente diseñados para ese propósito, que generalmente son suministrados por el patrocinador. El reporte inicial de eventos adversos serios o inesperados puede ser por vía telefónica, pero debe ser seguido por un reporte escrito más amplio en un lapso no mayor a las 24 horas. Al final de éste trabajo, se presentan los procedimientos más detallados para realizar un reporte de eventos adversos, dentro del **Apéndice E**, ^(11, 17).

CAPÍTULO VIII

Regulación Mexicana de la Investigación Clínica.

En México y la mayoría de América latina, las Buenas Prácticas Clínicas han sido adoptadas desde que se ha tenido que regularizar todo Estudio Clínico que tenga como destino final el mejoramiento de la calidad de vida del ser humano; aunque si bien, la Regulación Mexicana determina que los estudios deben ser conducidos de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, en la legislación nacional no se tiene la figura de éste término. Por lo tanto la investigación científica destinada a la salud se realiza en base a los lineamientos del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación de la Salud.

8.1. Ley General de la Salud.

La conducción de estudios de investigación en seres humanos se basa en leyes, normas y reglamentos oficiales vigentes del país donde se lleva a cabo el estudio. Considerando que la mayor parte de los protocolos de Investigación Clínica patrocinados por la industria Farmacéutica son de carácter internacional, los investigadores participantes también deberán conocer y apearse a los lineamientos regulatorios emitidos por organismos internacionales, además de aquellos de índole local aplicables a cada país donde se lleve a cabo dichos estudios.

En México la Ley General de Salud, en su título quinto, Capítulo único, abarca el tema de investigación para la salud, dentro de los artículos 96-103.

De acuerdo con el artículo 100 de dicho capítulo, la investigación en seres humanos se desarrollara conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifica la investigación médica especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de la salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.
- II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
- III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a daños ni riesgos innecesarios al sujeto en experimentación.
- IV. Se deberá contar por el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.
- V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.
- VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación.
- VII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

De igual manera, dentro del Artículo 102, se determina que: es la Secretaría de salud quien podrá autorizar con fines preventivos, terapéuticos o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos y materiales respecto de los cuáles aún no se tenga evidencia científica suficiente de

su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos. Al efecto, los interesados deberán presentar la documentación siguiente:

- Solicitud por escrito.
- Información básica farmacológica y preclínica del producto.
- Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiera.
- Protocolo de investigación.
- Carta de aceptación de la institución donde se efectuó la investigación y del responsable de la misma. ⁽¹⁸⁾

8.2. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. ⁽¹⁹⁾

En el reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud se basa en los principios éticos de la declaración de Helsinki. Dicho reglamento consta de 132 artículos que abarcan distintos aspectos de la investigación en seres humanos, como el consentimiento informado, la investigación en poblaciones vulnerables, la integración de Comisiones de Investigación, Bioseguridad y Ética en las instituciones de salud, las responsabilidades de los investigadores, seguimiento y observancia, etc. Consta de nueve Títulos divididos en Capítulos, los cuales son referidos a continuación para su consulta:

Título Primero Disposiciones Generales.

Consta de un Capítulo, dividido en 12 artículos (Artículos 1ª al 12ª), que manifiestan el alcance de éste reglamento y las funciones de la Secretaría de Salud en la Regulación, vigilancia y registro cuando se lleva a cabo la Investigación Clínica, así como la emisión de la regulación pertinente para esta actividad dentro del territorio nacional.

Título Segundo. Disposiciones Comunes.

Consta de Cinco Capítulos y están contenidos en los Artículos 13ª al 60ª, la regulación ética de la investigación en humanos, la cuál incluye los lineamientos a seguir en las poblaciones vulnerables en los estudios de Investigación Clínica y establece el Consentimiento Informado, como la única vía correcta ética y legalmente, para incluir a un sujeto humano en un estudio clínico, así como todos los requerimientos que éste documento debe cubrir. El punto central de éste apartado radica en el respeto a la integridad, bienestar y la protección de los derechos del sujeto en estudio.

Título Tercero. De la investigación de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación.

Es dentro de éste título, en el Capítulo dos, dentro de los Artículos 65º al 71º, donde formalmente la base de la investigación de medicamentos en humanos, es decir, la investigación farmacológica.

Dentro del Artículo 65ª se define a la investigación farmacológica como las actividades científicas encaminadas al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto a 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 los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su uso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes a las establecidas, incluyendo su empleo en combinaciones.

Título Cuarto. De la Bioseguridad de las Investigaciones.

Se refiere a las necesidades y requisitos de control de microorganismos, recombinación genética y radiaciones dentro de las actividades de las actividades de investigación para la salud en humanos.

Título Quinto. De las comisiones internas de las instituciones salud.

Establece dentro de los Artículos, del 98^o al 112^o, los requerimientos que debe cumplir la institución dónde se realiza la investigación en humanos, respecto a la formación del comité de Ética, así como de las responsabilidades y funciones particulares de cada miembro que lo integra.

Título Sexto. De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención en la salud.

Compuesto de un Capítulo único, por los artículos 113^a al 120^a, donde se describen las actividades a realizar por el Investigador Principal del estudio, dentro de la institución para la conducción de protocolos de Investigación Clínica.

Título Séptimo. De la investigación que incluya la utilización de animales de experimentación.

Establece las condiciones de control para el manejo de animales de laboratorio dentro de la conducción de un estudio clínico.

Título Octavo. De las Medidas de seguridad.

Plantea las actividades a realizar por la Secretaria de Salud para evitar que se cause o se continúe causando riesgo o daño a la salud.

Título Noveno. Del seguimiento y observancia.

Dentro de éste apartado se expresa la competencia de la Secretaría de salud para detener cualquier actividad de la investigación, cuando se contravenga alguna de las regulaciones vigentes.

El Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud establece claramente que la realización de la investigación clínica debe atender aspectos éticos que garanticen dignidad y el bienestar del sujeto en estudio, y para ello es necesario que los investigadores se apeguen a los principios éticos, científicos y a las normas de seguridad aceptadas generalmente. Esto cobra particular importancia para aquellos estudios multicéntricos conducidos simultáneamente en distintas instituciones de diversos países. El apego a estándares internacionales permite unificar criterios más allá de las fronteras, garantizando la validez y credibilidad de los resultados obtenidos, así como la protección de los sujetos participantes. Adicionalmente, la regulación sanitaria en materia de investigación se encuentra en continua actualización y establece nuevas regulaciones. ⁽¹⁹⁾

Conclusión.

“Importancia del Químico Fármaco Biólogo como Monitor Clínico en México”.

El presente trabajo, muestra, la información básica para que el Químico Farmacéutico Biólogo (Q.F.B.) sea tomado en cuenta para destacar no solo en procesos farmacéuticos de producción y acondicionamiento de medicamentos, sino también en el campo de la investigación en el área de documentación, y esto es desempeñándose como "Monitor Clínico" ó "Monitor de un estudio Clínico" en Estudios de Investigación Clínica de Nuevos Fármacos.

Hay que hacer hincapié de la importancia del monitor clínico ya que uno de los requerimientos para cumplir con este perfil, es que sea un egresado en alguna de las diferentes licenciaturas en Ciencias de la Salud, tal es el caso del Químico Fármaco Biólogo un profesionalista que, mediante sus conocimientos de Química y Biología, presta servicios y produce bienes para la preservación y recuperación de la salud; como parte de distintos equipos multidisciplinarios en el área ya sea Biomédica, Biotecnología, Ambiental, Farmacéutica e Industrial.

Y es que dentro del plan de estudios vigente en la Facultad de Química (UNAM), la formación del Q.F.B. para desempeñarse como Monitor Clínico se basa en los conocimientos adquiridos durante la carrera siendo los principales:

- La obtención de materias primas de origen natural y sintético.
- Desarrollo y manufactura de fármacos.
- Producción y control de vacunas y sueros.
- Responsabilidad legal en establecimientos relacionados con su área de trabajo.
- Realización de análisis fisicoquímicos, químicos y biológicos de productos farmacéuticos, muestras clínicas y otros productos.
- Validación de procesos y de métodos de análisis.
- Diseño e implantación de sistemas de control de calidad.
- Administración de industrias y laboratorios en el área de su especialidad.
- Colaborar con las autoridades para el establecimiento y vigilancia de las normas correspondientes.
- Participación en la investigación y solución de problemas ambientales.

Toda esta información implica que para desempeñarse como Monitor Clínico se necesitan bases sólidas en lo que se refiere a la Legislación Sanitaria, Estudios de Investigación Clínica así como Procesos Farmacéuticos de Producción.

Cabe hacer una observación desde mi punto de vista antes de continuar con las conclusiones, que hay algo que serviría para perfeccionar el plan de estudios vigente y es que considero necesario e indispensable adicionar alguna asignatura para mejorar la preparación del Q.F.B. para ejercer de manera mas directa como Monitor Clínico, (por ejemplo incluir una asignatura que trate afondo la Legislación Sanitaria) ya que con la implementación de asignaturas que traten estos temas se estará mejor preparado para un futuro inmediato.

Porque es aquí donde la formación académica da la pauta para mostrar que el Químico Farmacéutico Biólogo es uno de los profesionistas mejor preparados dentro de la química sin tomar en cuenta la orientación elegida, ya sea dentro del área Farmacéutica ó el área Clínica por la cual se haya inclinado este profesionalista durante su carrera universitaria, ya que el Q.F.B. reúne los requisitos para ser parte indispensable e integral como Monitor Clínico, como muestra la información reunida en el actual trabajo de tesis, el cual esta dirigido hacia el área clínica en el campo de la documentación; y es que el Q.F.B. siempre será parte importante en el lanzamiento de un Nuevo Medicamento ó el perfeccionamiento de uno ya existente en el mercado conforme a las Buenas Practicas de Fabricación o a las Buenas Practicas Clínicas.

Y se menciona esto porque es un profesionalista que conoce todo lo que esta implicado en cada proceso farmacéutico, lo cual incluye desde la obtención de la molécula en estudio hasta la forma farmacéutica adecuada que se le dará al medicamento para dosificarlo y que este actué eficientemente en la parte del organismo que se necesite, además hay algo que este profesionalista nunca pierde de vista y siempre toma en cuenta cuando se experimenta con Nuevos Fármacos y se tenga como campo de estudio el cuerpo humano, y es, la Ética Profesional. Por lo tanto siempre se necesitarán profesionalistas que tengan una formación tanto ética como profesional excelente, tal es el caso del Químico Farmacéutico Biológico (Q.F.B).

Y para desempeñar este y cualquier trabajo enfocado al lanzamiento de un Nuevo Medicamento siempre hay que tener en consideración la Legislación Sanitaria vigente en México, así como la Regulación Internacional (ICH's) y de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA), cada que se realicen estudios de carácter clínico y más cuando el encargado de darle seguimiento a todo el proceso clínico/farmacéutico de documentación es el Monitor Clínico, y es que si no se lleva a cabo este proceso de acuerdo a las normas y leyes vigentes se pone en riesgo la salud y la seguridad integral del paciente o sujeto de estudio que esta participando y por consiguiente se involucra también al consumidor final del Nuevo medicamento.

Así que mencionando lo anterior y para que la importancia del Q.F.B. como Monitor Clínico en México vaya tomando la dimensión que debiera dentro de la Industria Farmacéutica en Estudios de Investigación Clínica, y se demuestre mediante hechos que es el profesionalista mejor preparado para desempeñar este trabajo se presentan algunos puntos de importancia que pueden servir como pauta para destacar la "Importancia del Q.F.B. como Monitor Clínico en México" sustentada en al información reunida en esta tesis la cual explora un poco el basto campo en la realización de Estudios de Investigación Clínica, los cuales hasta ahora son realizados por industrias farmacéuticas transnacionales establecidas dentro del territorio nacional, y es que toda, o casi toda Investigación Clínica realizada en México es debida a Promotores o Patrocinadores Transnacionales.

Se ha visto que la Legislación Sanitaria por la que esta regulada la Investigación Clínica en México tiene que ver con las normas de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) y con la Conferencia Internacional de Armonización (ICH's), teniendo como base las Buenas Prácticas Clínicas por lo que estas normas responden al deseo general de unificar criterios entre países.

Siendo las normas ICH's las que dan la iniciativa de unificación entre las autoridades reguladoras de los distintos países y la industria farmacéutica, con el fin de desarrollar discusiones técnicas y científicas sobre los requerimientos necesarios para asegurar la calidad y eficacia de los medicamentos que se administraran a los seres humanos sin descuidar las Buenas Practicas Clínicas (BPC), dando por resultado que el Q.F.B. que este dispuesto a destacar como Monitor Clínico debe apearse al contenido escrito en estas normas para asegurar un trabajo de calidad.

Y es a partir de este punto que se hace hincapié para que se este actualizado si se pretende desempeñar el trabajo de Monitor Clínico, ya que hay que tomar en cuenta la Legislación Sanitaria vigente en territorio nacional porque como es bien sabido las normas se adecuan al país donde se van a aplicar estas normas y así formar la respectiva Legislación Sanitaria; y es que algunos problemas de salud son propios de ciertas regiones del mundo y para estudiarlos, y hacer un Estudio Clínico, a veces es necesario acudir al medio ambiente característico de los países en donde se pretende realizar el estudio; y se menciona esto porque algunas enfermedades sólo aparecen en el clima de estos países, entre otras causas, dando por resultado la modificación a las normas o leyes internacionales

pero sin alterar o poner en riesgo la seguridad del paciente o sujeto de estudio; también hay que considerar en estos tiempos en un Estudio Clínico los Factores Genéticos de Raza algo muy importante y muy de este siglo. Y aunque no han surgido cambios significativos a nivel nacional e internacional actualmente en dichas normas, hay que estar siempre a la expectativa y bien informado.

Para lo cual se necesita un método que garantice la seguridad del paciente o sujeto de estudio y es ahí donde los Estudios de Investigación Pre-Clínica y Clínica toman gran importancia como metodología a seguir para determinar la toxicidad del fármaco que será administrado, siendo aquí donde el Q.F.B. también interactúa de manera importante para ir documentando todas las reacciones que vayan ocurriendo, siendo estos datos proporcionados por el investigador(es) que esta(n) participando en el estudio, llevándose este trabajo por medio de visitas periódicas durante todo el transcurso del estudio.

Por eso de las normas internacionales se crea y se desprende un apartado especial que trata de proteger al paciente o sujeto que participe en un Estudio Clínico, el denominado Consentimiento Informado; siendo en este documento donde se enuncia que el respeto total por las personas o los sujetos implicados en el estudio clínico sean informados, en el grado de sus capacidades y nivel intelectual, para lo cual este documento debe tener como característica principal, que sea escrito en un lenguaje sencillo para que el paciente involucrado en el estudio analice lo siguiente:

1. Pueda comprender la información que contiene el consentimiento informado.
2. Tenga tiempo suficiente para analizar dicha información y pueda, considerarla o cuestionarla.
3. Y conozca detalladamente qué procedimientos de investigación serán utilizados con él durante el ensayo, sus beneficios y riesgos, la existencia de otros procedimientos y terapias alternativas en caso de que existieran.

Y teniendo el Q.F.B. como una de sus varias ocupaciones la obtención de este documento, y de toda la información registrada, tanto del paciente como de los resultados que se van dando a lo largo del desarrollo del estudio y además asegurar que los datos que ahí se encuentran registrados son fidedignos, y para que se de un correcto manejo a estos datos por parte de la persona o institución interesada en los resultados, se deben cumplir los siguientes objetivos: que a grandes rasgos son los siguientes:

- ✓ Los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos conforme al Consentimiento Informado.
- ✓ Los datos reportados del estudio estén completos, sean precisos y se puedan verificar de los documentos fuente.
- ✓ La conducción del estudio esté en conformidad con el protocolo y /o enmienda(s), aprobado(s), con la BPC y con él (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s).

Y para cumplir lo anterior y asegurar la confiabilidad en cualquier tipo de estudio de carácter clínico se realiza la Validación de un Estudio Clínico por medio de la Documentación un proceso que el Q.F.B. puede desarrollar sin contratiempo alguno ya que durante el transcurso de la carrera se forma un carácter metódico en la recolección de información de importancia que servirá para reportar los resultados obtenidos durante la realización de un experimento de cualquier índole; y para llevar a cabo dicha recolección se empleará el Cuaderno de Registro de Datos (CRD), o si conservamos la nomenclatura anglosajona sería, Case Report Forms (CFR).

Y es porque el CFR es el mejor proceso de documentación para llevar un control del Estudio Clínico, en el cual se tienen que cumplir tres premisas fundamentales para un óptimo control.

1. Tipo de información que se debe registrar.
2. Forma de complementar las respuestas, para facilitar su manipulación y validar los datos transcritos.
3. Diseño gráfico que asegure un registro e interpretación adecuados.

De los cuales se dan ejemplos muy ilustrativos en esta tesis.

Ahora para reportar todos los datos que surgieron durante la aplicación del Estudio Clínico se debe proceder a realizar un Informe Final o Informe de Monitoreo.

Y es en esta parte del estudio que existe otro aspecto ético de importancia, el cual radica en la obligación que se tiene de registrar y comunicar todos los sucesos adversos que se observan en el curso de un ensayo clínico a los comités de revisión y ética y a las autoridades regulatorias responsables del control y registro de los medicamentos, correspondiendo siendo esta tarea al Monitor Clínico.

Este debe ser un informe escrito del monitor al patrocinador (cliente), de acuerdo a los PEO's del patrocinador, después de cada visita al sitio del estudio y /o cualquier otra comunicación relacionada con el estudio.

- ✓ El monitor deberá presentar un reporte escrito al patrocinador después de cada visita al lugar donde se realiza el estudio o una comunicación relacionada con el estudio.
- ✓ El informe debe incluir la fecha, lugar, nombre del monitor y nombre del investigador o de otro(s) individuo(s) a quien se haya contactado.
- ✓ Los informes deberán incluir un resumen de lo que el monitor revisó así como declaraciones referentes a hallazgos /hechos, desviaciones significativas, conclusiones, acciones tomadas o por tomarse y /o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.
- ✓ El representante designado del patrocinador debe documentar la revisión y seguimiento del informe de monitoreo.

Además de estos puntos se debe poner énfasis en los efectos adversos (si es que se presentan) que se puedan presentar en el paciente, registrados y documentados en los denominados Reportes Adversos Serios que hayan sido ocasionados con el Nuevo medicamento antes de su lanzamiento al mercado.

Como se puede observar el participar como Monitor de un Estudio Clínico, es un trabajo de suma importancia que tiene dos funciones principales:

- Primero. El seguimiento del proceso que conlleva un Nuevo Medicamento antes de salir al mercado y evidenciar esto por medio de registros en documentos específicos para ello y apegados a normas ya preestablecidas (como las ICH's), así como por la Legislación Sanitaria vigente y las Buenas Prácticas Clínicas, ya que el objetivo de esta medida es asegurar una adecuada valoración de medicamento.

- Y segundo. Servir como enlace entre el Patrocinador del Estudio Clínico y el Investigador de dicho estudio para que entre los tres se resuelvan o se aclaren dudas en lo que se refiere a la Legislación Sanitaria, a los resultados derivados del Estudios de Investigación Clínica, y en los Procesos Farmacéuticos de Producción involucrados en el Nuevo Medicamento y con esto se garantice la seguridad del paciente que consumirá el medicamento, al ofrecer un producto de calidad, ya que como es de todos conocido la Industria Farmacéutica es un negocio, por lo cual se tiene que visualizar en gran parte de este modo.

Además al realizar esta tesis se observó que el Q.F.B. puede desempeñar dos de las tres partes más importantes involucradas en un Estudio Clínico, ya sea como Promotor del Estudio Clínico o como Monitor del mismo, y se menciona esto por lo siguiente: como Patrocinador cumpliría con la tarea de proporcionar el protocolo a realizar así como asegurar el abastecimiento del o de los documentos utilizados en el estudio y aportando los recursos necesarios para la conducción e investigación del Estudio Clínico; y como Monitor sería el responsable de la calidad durante el Estudio de Investigación Clínica, siendo el encargado de supervisar y verificar el seguimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, al mismo tiempo que facilitaría el enlace entre el investigador y el patrocinador del estudio; y la tercera sería la más complicada; participar como investigador, ya que ese trabajo es mas bien reservado a los médicos por su conocimiento en medicina así como su pericia en los síntomas que se presenten en los pacientes durante el estudio y al final del mismo.

Por las características descritas anteriormente, el Q.F.B. es el profesionalista adecuado para cumplir la función de “Monitor Clínico” de manera correcta por su amplio conocimiento tanto en procesos, leyes, normas y requerimientos regulatorios que dictan las Buenas Practicas Clínicas para un Nuevo Medicamento, y su importancia en México sería la de abocarse a problemas de salud propios del territorio nacional y aportar sus conocimientos para que todo estudio realizado en territorio nacional tenga la calidad y seguridad que se ofrece al paciente con un Nuevo medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

11. Rodríguez, Guillermo, Manual de Investigación Clínica. ICIC, San José de Costa Rica, 1999.
14. Rosales Cortes, Melissa. Tesis: Propuesta de un Protocolo de Investigación Clínica para la valuación de la Eficacia y Seguridad de Tomoxifeno y Raloxifeno en la Prevención de Cáncer de Seno en Mujeres Postmenopáusicas, 2001, Facultad de Química, UNAM.
16. Guideline for Clinical Practice. ICH Harmonization Tripartite Guideline, 1996
17. Hutchinson, David, Guía Práctica de GCP para Investigadores, PENTAFARMA, España, 1993.
18. Ley General de Salud, México. 2001
19. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, México
23. Practical Guide to GCP for investigator. Brookwood Medical Publication.
25. Romero González, Jorge Luis. Tesis: Propuesta de una Guía Práctica para la Investigación Clínica en México, 2003, Facultad de Química, UNAM.

Direcciones Electrónicas:

1. Declaración de Helsinki y principios básicos para toda investigación médica, principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica:

http://www.fisterra.com/nbe/investiga/declaracion_helsinki.htm

2. Regulaciones éticas internacionales establecidas para los ensayos clínicos, Ensayos clínicos en el mundo, La Segunda Declaración de Helsinki, La Declaración de Manila, El llamado Informe Belmont:

http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol14_4_98/mgi07498.htm

3. Código de deontología médica:

<http://comunidad.vlex.com/pant/dmedica.html>

4. Código Nuremberg, declaración de Helsinki, Fases de los ensayos clínicos, , genoma:

<http://www.uchile.cl/bioetica/pautas/pautas.htm>

5. Ensayo clínico:

http://es.wikipedia.org/wiki/Ensayo_cl%C3%ADnico

6. Planteamiento de un Estudio Clínico:

http://www3.mdanderson.org/research/design_sp.htm

7. Ensayo clínico y desarrollo de medicamentos:

<http://www.fisterra.com/mbe/investiga/7ensayos/7ensayos.htm>

8. Toxicidad aguda, sub-aguda, Fase I, II, III, IV:

<http://www.cancerteam.com.ar/etch001.html>

9. Ensayos en mujeres embarazadas:

<http://escuela.med.puc.cl/deptos/obsgin/DocenObsgin/MEC%20258/Clases2003%20/Etica%20Obst.ppt>.

10. GCP's:

<http://www.ifpma.org/ich1.html>

12. La buena practica en la investigación:

http://www.funcei.org.ar/paginas/investigacion/buena_practica_medica.htm

13. World Medical Association Declaration of Helsinki:

<http://www.wma.net/e/policy/17c.e.html>

15. Protocolos de un estudio clínico: las denominadas "Case Report Forms" o Cuadernos de Recolección de Datos.

http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala_l/lec05inv.htm

20. Glosario:

http://www.netsalud.sa.cr/conis/c_guiapc.htm

21. Genoma:

<http://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/laetica/amm-geno.htm>

22. Principios de la ICH para la Buena Práctica Clínica (Regulaciones Internacionales):

http://www.cioms.ch/pautas_eticas_internacionales.htm

24. CRO's:

www.fiercebiotech.com/topics/CROs.asp

APENDICES

APÉNDICE A.

CÓDIGO DE NÜREMBERG (1946)

Son abrumadoras las pruebas que demuestran que algunos tipos de experimentos médicos en seres humanos, cuando se mantienen dentro de límites bien definidos, satisfacen generalmente la ética de la profesión médica. Los protagonistas de la práctica de experimentos en humanos justifican sus puntos de vista basándose en que tales experimentos dan resultados provechosos para la sociedad, que no pueden ser procurados mediante otros métodos de estudio. Todos están de acuerdo, sin embargo, en que deben conservar ciertos principios básicos para poder satisfacer conceptos morales, éticos y legales:

1. Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario de sujeto humano.

Esto significa que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar consentimiento; su situación debe ser tal que pueda ser capaz de ejercer una elección libre, sin intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción u otra forma de constreñimiento o coerción; debe tener suficiente conocimiento y comprensión de los elementos implicados que le capaciten para hacer una decisión razonable e ilustrada. Este último elemento requiere que antes de que el sujeto de experimentación acepte una decisión afirmativa, debe conocer la naturaleza, duración y fines de experimento, el método y los medios con los que será realizado; todos los inconvenientes y riesgos que pueden ser esperados razonablemente y los efectos sobre su salud y persona que pueden posiblemente originarse de su participación en el experimento.

El deber y la responsabilidad para asegurarse de la calidad del consentimiento residen en cada individuo que inicie, dirija o esté implicado en el experimento. Es un deber y responsabilidad personales que no pueden ser delegados impunemente.

2. El experimento debe ser tal que dé resultados provechosos para el beneficio de la sociedad, no sea obtenible por otros métodos o medios y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

3. El experimento debe ser proyectado y basado sobre los resultados de experimentación animal y de un conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otro problema bajo estudio, de tal forma que los resultados previos justificarán la realización del experimento.

4. El experimento debe ser realizado de tal forma que se evite todo sufrimiento físico y mental innecesario y todo daño.

5. No debe realizarse ningún experimento cuando exista una razón a priori que lleve a creer que pueda sobrevenir muerte o daño que lleve a una incapacitación, excepto, quizás, en aquellos experimentos en que los médicos experimentales sirven también como sujetos.

6. El grado de riesgo que ha de ser tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de ser resuelto con el experimento.

7. Deben realizarse preparaciones propias y proveerse de facilidades adecuadas para proteger al sujeto de experimentación contra posibilidades, incluso remotas, de daño, incapacitación o muerte.

8. El experimento debe ser realizado únicamente por personas científicamente calificadas. Debe exigirse a través de todas las etapas del experimento el mayor grado de experiencia (pericia) y cuidado en aquellos que realizan o están implicados en dicho experimento.

9. Durante el curso del experimento el sujeto humano debe estar en libertad de interrumpirlo si ha alcanzado un estado físico o mental en que la continuación del experimento le parezca imposible.

10. Durante el curso del experimento el científico responsable tiene que estar preparado para terminarlo en cualquier fase, si tiene una razón para creer con toda probabilidad, en el ejercicio de la buena fe, que se requiere de él una destreza mayor y un juicio cuidadoso de modo que una continuación del experimento traerá probablemente como resultado daño, discapacidad o muerte bajo experimentación.

APÉNDICE B.

DECLARACIÓN DE HELSINKI. (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial). (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos).

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente" La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada solamente por personas científicamente calificadas, bajo la supervisión de una persona médica con competencia clínica. La responsabilidad por el ser humano siempre debe recaer sobre una persona con calificaciones médicas, nunca sobre el individuo sujeto a investigación, aunque éste haya otorgado su consentimiento.
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que puede otorgar el consentimiento bajo presión, a los que se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.
9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

APÉNDICE C.

PRINCIPIOS DE BUENA PRÁCTICA Y GARANTIA DE CALIDAD

Estas normas son una ayuda para asegurar que la investigación clínica se lleva a cabo según los más elevados estándares de calidad, siguiendo los criterios éticos (basados en la Declaración de Helsinki y desarrollos ulteriores) y con un equipo médico de garantía. En este sentido, las normas de BPC constituyen una norma para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos que asegura que los datos y resultados obtenidos son correctos y creíbles y que se protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo. Los principios de la BPC (Buena Práctica Clínica) son los siguientes:

Los ensayos clínicos deben ser realizados de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración Helsinki, los cuales son consistentes con la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.

Antes de iniciar un ensayo, deben considerarse las inconveniencias y riesgos previsibles en relación con el beneficio previsto para el sujeto individual del ensayo y para la sociedad. Un ensayo debe ser iniciado y continuado sólo si los beneficios previstos justifican los riesgos.

Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del ensayo son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para respaldar el ensayo clínico propuesto. Los ensayos clínicos deben ser científicamente razonables y estar descritos en un protocolo claro y detallado.

Un ensayo debe ser realizado de acuerdo con el protocolo, que ha recibido una revisión previa y una opinión favorable /aprobación de un Consejo Institucional de Revisión (CIR) / Comité Ético Independiente (CEI)

El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas que afectan a los mismos debe ser siempre responsabilidad de un médico calificado o, en su caso de un odontólogo calificado. Cada individuo implicado en la realización de un ensayo debe ser calificado, por educación, formación y experiencia, para realizar su labor.

Se debe obtener un consentimiento informado de cada sujeto, previamente a su participación en el ensayo clínico. Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.

Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.

Los productos en investigación deben ser fabricados, manejados y almacenados de acuerdo con las normas de buena práctica de fabricación pertinentes y se deben utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado. Se deberán llevar a cabo los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

APÉNDICE D.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo: _____

Número del protocolo: _____

Patrocinador: _____

Investigador: _____

Centro: _____

Se le hace de su conocimiento que usted ha sido invitado a participar en un Estudio de Investigación, así como informarle que su participación es una decisión completamente voluntaria. Puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin que por esta razón pierda ninguno de los beneficios médicos que le corresponden. Durante el estudio podrá o no recibir algún beneficio del medicamento en investigación. Esta investigación nos brindara la posibilidad de ayudar a otros pacientes en un futuro.

- Finalidad de este estudio de investigación.
- Duración de este estudio de investigación.
- Explicación de los procedimientos a seguir.
- Riesgos o molestias para el paciente.
- Beneficios y compensaciones.

Los costos de todas las pruebas, exámenes y atención médica que sean requeridos como parte de este estudio le serán brindados sin ningún costo. Usted podrá o no responder al tratamiento, pero otras personas podrán beneficiarse de las conclusiones generales obtenidas en este estudio. Así que dándose por enterado de lo anterior y conforme a los resultados que se obtengan:

- Otros tratamientos alternativos que se encuentran disponibles.
- Tratamiento médico de los efectos adversos.
- Confidencialidad de los registros.
- Terminación del estudio.

Usted es libre de retirar su consentimiento y discontinuar su participación en este estudio en cualquier momento que lo decida. Debe informar inmediatamente sobre esta decisión a su médico, de modo que puedan realizarse los exámenes clínicos y de laboratorio finales necesarios para el estudio. Su decisión de no participar o abandonar el estudio no afectará su atención médica posterior.

Información disponible

En caso de emergencia, usted debe recurrir a la sala de emergencia de algún hospital o centro de salud e informar que se encuentra participando en un estudio de investigación para el tratamiento de (de acuerdo con lo que se ha explicado para la atención de Eventos Adversos Serios)

Consentimiento para participar en el estudio

He leído, o se me ha sido leída la información anterior antes de firmar este consentimiento informado. Se me ha permitido efectuar preguntas y he recibido respuestas que me satisfacen por completo. Si decido participar o abandonar mi permanencia en este estudio, no recibiré ninguna sanción ni cederé ninguno de mis derechos legales. Decido voluntariamente tomar parte de este estudio.

He recibido una copia de este consentimiento informado.

Nombre del paciente

Firma del paciente

Fecha (escrita por el paciente)

Investigador o persona que da la información

Firma del investigador

Fecha (escrita por el investigador)

Testigo (Nombre completo)

Firma y Fecha (escrita por el testigo)

Parentesco

Dirección

Testigo (Nombre completo)

Firma y Fecha (escrita por el testigo)

Parentesco

Dirección

El abajo firmante es representante legal o padre de _____, el paciente en el estudio descrito, y consiente su participación en esta investigación, entendiéndolo y aceptando los contenidos de este consentimiento informado en representación del paciente.

Firma del representante legal o padre

Fecha

APÉNDICE E.

Procedimientos para los Informes de Acontecimientos Adversos

Cuando se realice cualquier protocolo se han de seguir los procedimientos para los informes de acontecimientos adversos descritos en este apéndice.

Si hay dudas o cualquier pregunta sobre el informe de acontecimientos adversos, se ha de contactar al representante del Patrocinador que monitorea el sitio o colega médico/clínico del patrocinador cuyo nombre, dirección y número de teléfono aparece en la portada del protocolo.

Índice.

1. Acontecimientos Adversos (AA) durante el estudio o Efectos Adversos (AE) durante el estudio.

2. Definiciones.

- 2.1 Atributos e los acontecimientos adversos.
 - 2.1.1 Señales y síntomas surgidos del tratamiento (TESS).
 - 2.1.2 Acontecimientos adversos graves.
 - 2.1.3 Intensidad.
 - 2.1.4 Relación con el fármaco del estudio - evaluación del médico.
 - 2.1.5 Resultado clínico.

3. Registro de acontecimientos adversos.

- 3.1 Condición preexistente.
- 3.2 Falta de eficacia.
- 3.3 Acontecimiento Adverso de laboratorio clínico.
- 3.4 Hospitalización o cirugía / procedimiento.
- 3.5 Muerte.
- 3.6 Hallazgos de la exploración física.

4. Notificación del patrocinador.

- 4.1 Acontecimientos adversos que deben ser notificados inmediatamente.
- 4.2 Otros acontecimientos adversos.
- 4.3 Períodos de seguimiento.

1. Acontecimientos adversos presentes durante el estudio.

El investigador o coordinador del estudio observará y hará preguntas en forma no específica a cada sujeto / paciente en cada visita, tratamiento del estudio y seguimiento definido por el protocolo por cualquier acontecimiento adverso (AE) nuevo o continuado.

Cuando se presente un nuevo AE o haya cambios en la intensidad, frecuencia o en el origen de su naturaleza, y sea informado por el sujeto /paciente, investigador, o el investigador del estudio cuando ya haya sido firmado el Consentimiento Informado se procederá a registrarlo en el formulario de informe de caso (CRF) para AE.

El investigador revisará los resultados de las pruebas de laboratorio clínico a la brevedad posible. Los resultados que cumplan la definición de AE serán registrados conforme al artículo 3.3 de este apéndice por medio de un CRF para AE y serán comunicados según los procedimientos administrativos para AE.

El investigador revisará los medicamentos concomitantes tomados por el sujeto /paciente. Se referirá al AE que ocasiono la administración de cualquier medicamento concomitante nuevo (que no haya sido especificado en el protocolo) en el CRF para AE.

2. Definiciones.

- Condición preexistente.
- Es cuando la condición esta presente antes del estudio.
- Línea de base.
- Definida por el grupo Terapéutico para cada programa.

Acontecimiento adverso.

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente ó sujeto de estudio clínico al que se administra un producto farmacéutico, y el cual no tiene que tener necesariamente una relación causal con ese tratamiento. Un evento adverso puede ser, por tanto cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma ó enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto medicinal (en investigación), esté o no relacionado con este producto.

Acontecimiento adverso relacionado.

Un AE donde existe una posibilidad razonable de que la experiencia pueda haber sido ocasionada por el fármaco también se considera que Desconocido esta relacionado.

Evento Adverso Grave ó Serio (**SAE**) ó también conocido como Reacción Adversa Grave al Fármaco

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis:

Muerte del paciente.

Acontecimiento Adverso que amenaza la vida del paciente.

Se requiere hospitalización o la prolongación de una hospitalización existente.

Produce una incapacidad /invalidez significativa o persistente.

Produce un defecto de nacimiento o una anomalía congénita.

Acontecimiento médicamente significativo (incluye anomalías de laboratorio).

Es posible que los acontecimientos médicamente significativos no conlleven ni resulten en muerte u hospitalización pero los acontecimientos adversos incluyen tratamiento intensivo en una sala de

emergencia o en el hogar.

Las siguientes hospitalizaciones no se consideran SAE:

Para procedimientos diagnósticos o quirúrgicos de elección para una condición preexistente.

Para la terapia de la (s) enfermedad (es) que son objetivo del estudio si el protocolo previo explícitamente y definió los síntomas o episodios.

Para la medición de la eficacia del estudio, según lo definido en el protocolo.

Acontecimiento Adverso que amenaza la vida del paciente.

Cualquier acontecimiento adverso que pone en peligro la vida del paciente, a juicio del investigador por la reacción ocurrida, es decir que no incluye una reacción, que de haber ocurrido de una manera más severa, podría haber ocasionado la muerte.

Acontecimiento adverso imprevisto.

Cualquier acontecimiento adverso cuya especificidad o severidad no sea compatible con el folleto del investigador actual. Por ejemplo bajo esta definición, una necrosis hepática estaría imprevista (por motivo de mayor severidad) si el folleto del investigador sólo se refiriera a enzimas hepáticas elevadas o hepatitis.

Así mismo, un trombo cerebral y vasculitis cerebral estarían imprevistos (por motivo de mayor especificidad) si el folleto del investigador sólo enumera accidentes vasculares cerebrales, según lo utilizado en esta definición, se refiere a un AE que no se haya observado anteriormente (p. ej., incluido en el folleto del investigador) antes que la perspectiva de que tal experiencia no se esperara por las propiedades farmacológicas del producto farmacéutico.

Acontecimiento Adverso de laboratorio clínico.

Este acontecimiento se refiere a una anomalía en el laboratorio lo cual ocasiona un AE si ha sido confirmada al menos de un mínimo de una prueba repetida y que sugiere una enfermedad o toxicidad de un órgano de una severidad que requiera medidas como por ejemplo cambio de dosis, suspensión del fármaco, seguimiento más frecuente, investigación diagnóstica, etc.

Señales y síntomas surgidos del tratamiento (TESS).

Cualquier AE que no haya sido evidente durante la línea base definida por el protocolo del estudio o que aumente en intensidad o frecuencia, o que cambie e naturaleza durante el tratamiento.

Acontecimiento adverso postratamiento.

Cualquier AE que ocurre después de suspendido el tratamiento del estudio. Se definirá el seguimiento postratamiento y los acontecimientos adversos postratamiento de interés para el estudio por protocolo.

Falta de eficacia.

Un empeoramiento de la enfermedad estudiada o falta de efecto deseado del fármaco del estudio (no referido como AE si está definido como parámetro de eficacia en el protocolo).

Un empeoramiento de la enfermedad estudiada o falta de efecto deseado del fármaco del estudio (no referido como AE si está definido como parámetro de eficacia en el protocolo).

2.1 Atributos de los acontecimientos adversos

2.1.1 señales y síntomas de surgidos del tratamiento (TESS).

Cualquier condición/diagnostico que cumpla la definición de un acontecimiento de TESS se registra como tal en el CRF para AE.

2.1.2 Acontecimientos Adversos serios (SAE).

Todos los SAE, según lo definido en la sección 2, deben ser notificados inmediatamente al Patrocinador dentro de las 24 horas de haber llegado por primera vez el acontecimiento al conocimiento del investigador (consultar la sección 4.1 de este apéndice).

Si existiera una excepción a la definición de los SAE, está descrita en el protocolo.

2.1.3 Intensidad

Se utilizan los siguientes criterios para evaluar la intensidad de cada AE.

Leve: El sujeto/paciente está consiente de la señal o el síntoma, pero puede tolerarlo fácilmente.

Moderado: El sujeto/paciente tiene suficiente molestia como para ocasionar una interferencia o un cambio en las actividades habituales.

Severo: El sujeto/paciente está incapacitado y no puede trabajar ni participar en muchas de o todas las actividades habituales.

2.1.4 Relación con el fármaco del estudio – evaluación del médico.

Par la evaluación del médico hay seis categorías entre la relación del fármaco y un AE.

Evaluación del médico	Relación causal notificada a las agencias regulatorias
Definitivamente	Sí
Probablemente	Sí
Posiblemente	Sí
Improbable	Sí
Definitivamente no	No
Desconocido*	Sí (es decir, se interpreta como posiblemente relacionado)

*Información insuficiente o indeterminable, también

2.1.5 Resultado clínico

Se utilizan las siguientes categorías para evaluar el resultado clínico de cada AE:

El sujeto/paciente se ha recuperado completamente del AE con o sin efectos residuales observables.

No recuperado todavía:

El sujeto /paciente todavía está en tratamiento por los efectos residuales del AE original. No se incluye el tratamiento de condiciones preexistentes incluyendo la indicación del fármaco en estudio.

- El paciente falleció a causa del tratamiento adverso.
- El paciente falleció por otras causas.
- Desconocido.
- Cirugía /procedimiento.

3. Registro de Acontecimientos Adversos.

3.1 Condición Preexistente.

Se deberá informar una condición preexistente como un AE si la frecuencia, intensidad o naturaleza de la condición del paciente empeora durante el estudio.

3.2 Falta de eficacia.

No se deberá comunicar como AE señales o síntomas definidos en el protocolo como falta de eficacia u obtenidos como parámetros de eficacia.

3.3 acontecimiento adverso de laboratorio clínico.

Se deberá reportar como AE una anomalía de laboratorio sólo si cumplen las condiciones establecidas en la sección 2.

3.4 Hospitalización o cirugía /procedimiento.

Cualquier AE que tiene como consecuencia la hospitalización del paciente y /o es internado y no sólo tratado en una sala de emergencia deberá ser registrado como un SAE salvo indicación contraria específica enunciada en el protocolo. Se deberá comunicar toda condición /diagnóstico que sea responsable por cirugía /procedimiento como AE si cumple los criterios para AE. La cirugía o el procedimiento en sí será comunicado como Resultado Clínico del acontecimiento subyacente.

Se informarán o registrarán como SAE los acontecimientos que prolongan cualquier tipo de hospitalización.

3.5 Muerte.

No se deberá informar la causa de muerte como AE sino como resultado clínico. La única excepción es la muerte repentina cuando se desconoce la causa de que ocasiono dicha muerte.

3.6 Hallazgos de la Exploración Física General.

Se registrará en el CFR de antecedentes médicos generales todo hallazgo clínicamente significativo durante la fase selectiva. Después de que se haya firmado el documento de Consentimiento Informado, se deberá documentar como tal todo hallazgo clínicamente significativo que cumpla la definición de AE.

Notificación del Patrocinador.

Todos los AE que ocurran en cualquier momento del estudio incluyendo el período de postratamiento según lo definido en el protocolo deberán registrarse en los CRF del paciente.

4.1 Acontecimientos adversos inmediatamente notificables.

Si un AE cumple la definición de Grave (ver la sección 2 de este apéndice), es inmediatamente notificable. El investigador deberá ponerse en contacto el Patrocinador ya sea de manera personal o por teléfono, fax, celular, etc. dentro de las próximas 24 horas se procederá a enviar un informe escrito al Colega Clínico /Médico lo más pronto posible. Además el Investigador deberá completar un CRF para AE. Si ocurre un SAE, el Investigador podrá retirar al paciente del estudio a discreción del Investigador mientras toma la medida de seguimiento apropiada.

El sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos del Patrocinador es la base de datos que utiliza el patrocinador para recabar información sobre los SAE de todos los estudios. Para cada AE inmediatamente notificable, el Monitor del sitio deberá completar un formulario del Sistema de Notificación con la ayuda del Investigador /personal del sitio, describiendo lo que se conoce acerca del acontecimiento y su manejo. El Investigador deberá firmar una copia del formulario del Sistema de Notificación completado y deberá archivar en el sitio del estudio.

El formulario del Sistema de Notificación es además un CRF para un AE estándar, y no se utiliza en lugar de él, por lo cual se deberá resolver toda discrepancia entre el CRF para AE estándar completado y el formulario del Sistema de Notificación cuando se evalúa el acontecimiento y deberá resolverse antes de presentar el CRF para AE al Patrocinador.

Se deberá proveer los informes de seguimiento y un CRF para AE al Patrocinador dentro de los 10 días hábiles que siguen al informe del SAE.

4.2 Otros Acontecimientos Adversos.

Los AE que no sean inmediatamente notificables según las definiciones en este apéndice sólo serán registrados en el CRF para AE estándar. Estos formularios serán recogidos por el Patrocinador una vez resuelto el acontecimiento o, si el acontecimiento continúa, en intervalos de aproximadamente 12 a 16 semanas hasta que termine el AE o si el AE no termina. Hasta que el paciente complete el estudio o el período de seguimiento especificado por el protocolo.

4.3 Período de Seguimiento.

Para los SAE, el paciente debe permanecer bajo observación hasta que el SAE haya disminuido o estabilizado y que todos los valores y hallazgos patológicos hayan vuelto a la normalidad o se hayan estabilizado.

No se recabará la información del seguimiento para AE no recuperados todavía, o continuados no severos salvo que haya períodos específicamente escritos en el protocolo.

APÉNDICE F

Procedimientos de Documentación

Con la información de este apéndice se conducirá un Estudio Clínico en cumplimiento de las GCP's globales, reglamentos gubernamentales, la política y procedimientos del Patrocinador.

Si acaso se presentaran dudas /preguntas relacionadas con el estudio, acudir con uno de los Colegas Clínicos o Médicos del Patrocinador; y es en el protocolo donde se localiza el/ nombre(s), la(s) dirección(es), teléfono(s) localizados en la hoja de firmas de este protocolo.

Este sistema de firmar la portada del protocolo, así como cualquier enmienda y suplemento adicionales, y todo acuerdo del estudio Clínico asegura que:

Se ha recibido información apropiada acerca del fármaco en estudio.

Se ha leído y entendido el protocolo y los apéndices.

Se acuerda realizar el estudio según las disposiciones del protocolo y los reglamentos aplicables.

Se reconoce que el Patrocinador es propietario(a) de los datos y resultados obtenidos de la realización de este protocolo.

Se acuerda mantener la confidencialidad de cierta información.

Índice.

I. Procedimientos de Documentación.

Información requerida por el Patrocinador para la revisión reglamentaria.

Antes de iniciar el estudio.

Estudios realizados bajo una solicitud de nuevo fármaco experimental estadounidense (IND).

Durante el estudio.

Fin del estudio.

Retención de la documentación del estudio.

Pautas para datos en los formularios de informe de caso.

Revisión de los formularios de informe de caso.

Responsabilidad del Investigador por las provisiones de fármacos clínicos.

Recepción de las provisiones de fármacos clínicos.

Almacenamiento.

Distribución de las provisiones de fármacos clínicos.

Devolución de las provisiones de fármacos clínicos.

I. Procedimientos de Documentación.

Información requerida por el patrocinador para la revisión reglamentaria.

Cualquier estudio no comenzará en ningún país, hasta que los requisitos del Patrocinador para la aprobación reglamentaria hayan sido satisfechos para ese país. El Investigador principal debe proveer los siguientes documentos e información al Patrocinador.

Antes de iniciar el estudio.

1.1.1.1. Estudios realizados bajo una solicitud de nuevo fármaco experimental estadounidense (IND).

Protocolo firmado (y enmiendas /agregados, de aplicarse).

Declaración del Investigador de FDA (formulario FDA 1572) firmada para cada investigador principal e investigador co-principal.

Curriculum vitae actual para el investigador principal, los co-investigadores principales y los sub-investigadores enumerados FDA 1572.

Gamas de referencia de laboratorios actuales y fechados para todos los laboratorios enumerados en FDA 1572.

Certificación de laboratorios actuales y fechados para todos los laboratorios enumerados en FDA 12572.

Aprobaciones de IRB o EC del protocolo del estudio; enmiendas o agregados, donde se apliquen; ICD y avisos utilizados para reclutar pacientes, de aplicarse. Las aprobaciones de IRB /EC deberán incluir una referencia específica al documento aprobado, el nombre de la IRB o el EC o la persona designada por él. Si la IRB o el EC examinaron un bosquejo específico o resumen del protocolo preparado por el investigador en lugar del protocolo completo, también se deberá proveer una copia del documento examinado por el Patrocinador.

CSA firmado.

1.1.1.2 Estudios no realizados bajo una solicitud de Nuevo Fármaco Experimental estadounidense (IND).

Protocolo firmado y enmiendas o agregados, de aplicarse).

Aprobaciones e IRB o EC del protocolo del estudio; enmiendas o agregados, donde se apliquen; ICD y avisos utilizados para reclutar pacientes, de aplicarse (para los requisitos IRB /EC, ver la sección 2.1.1.1).

Aprobación reglamentaria del protocolo (y enmiendas o agregados), si la dicta la ley local.

Curriculum vitae actual para cada investigador principal y co-investigador principal (si no se puede proveer antes de iniciar el estudio, se deberá proveer antes de finalizar el estudio).

Distintas referencias y certificaciones de laboratorio actuales (si no se puede proveer antes de iniciar el estudio, se deberá proveer antes de finalizar el estudio).

Acuerdo de estudio clínico firmado.

1.1.2. Durante el estudio.

Revisiones o actualizaciones de todo documento enumerado en la sección 2.1.1.

CRF completados para cada sujeto o paciente inscrito en el estudio.

Informes acerca de todos los acontecimientos adversos graves y embarazos y todo informe a la IRB o el EC describiendo Acontecimientos Adversos graves o muertes ocasionados por o durante el uso del fármaco experimental.

El informe anual del investigador a la IRB o el EC sobre la marcha, así como una copia de la aprobación anual de la IRB o el EC del estudio en el cual se basa el informe, si así lo dicta la ley

local.

1.1.3 Fin del estudio.

Revisiones o actualizaciones adicionales a cualquiera de los documentos.
CRF completados para los sujetos o pacientes que todavía no hayan sido retirados.

El informe final del Investigador sobre el estudio, de aplicarse.

La notificación escrita del investigador a la IRB o EC de que el estudio este completado o suspendido, si así lo dicta la ley local.

Declaración firmada de suspensión del Estudio Clínico.

Autorización de carta de clarificación de datos firmada por el Investigador.

1.1.4. Retención de la documentación del estudio.

Para cumplir con los requisitos de GCP, el investigador deberá guardar en el sitio durante por lo menos 15 años después de la finalización del estudio, el Registro maestro de pacientes que identifica a los sujetos o pacientes inscriptos en el estudio de modo que cada sujeto o paciente pueda ser identificado en un examen.

El investigador deberá guardar todos los documentos del estudio y los registros adecuados relacionados con los archivos de los sujetos o pacientes y otros datos fuentes (por ejemplo archivos de hospital, documentación de consultas, informes de laboratorio, trazados de electrocardiogramas, etc.) durante un mínimo de 2 años después que se retire el IND o hasta 2 años después de que el IND sea aprobado o retirado para la indicación propuesta de un protocolo clínico. Es posible que otros países (por ejemplo, de la Unión Europea, escandinavos) requieran que se guarde la documentación durante un período mayor en los sitios de estudio dentro de sus países (por ejemplo, por lo menos 15 años después de completado el ensayo). Para estudios sobre fármacos con indicaciones aprobadas en los Estados Unidos, hay que guardar los documentos durante un período mínimo de 3 años después de completado el ensayo.

El Investigador deberá contactar al Patrocinador para aprobación antes de eliminar cualquier documento relacionado con el estudio, aunque se hayan cumplido los requisitos de retención.

Si el investigador principal deja el establecimiento donde se ha realizado el estudio, él o el representante actual deberá contactar al Patrocinador para realizar disposiciones adecuadas para asegurar que la documentación del estudio, incluyendo una copia del registro maestro de sujetos o pacientes, se guarde según lo especificado arriba y para proveer acceso continuado a la documentación por el personal del Patrocinador y las autoridades reglamentarias.

Pautas para registrar datos en los Formularios de Informe de Caso (CRF).

El CRF completado es un documento legal para presentación a una agencia reglamentaria federal como parte de una presentación reglamentaria. Por lo tanto, hay que seguir las siguientes pautas para completarlo.

Todos los datos introducidos en el CRF deberán estar en tinta (no ROJA). No se puede suprimir ni

corregir ninguna introducción de datos en el CRF original borrando ni usando ningún fluido para corregir la tinta, papel líquido, cinta adhesiva para corrección ni ningún otro medio. Cuando una introducción de datos está equivocada, trazar una sola línea a lo largo de la introducción errónea (los datos originales deben seguir siendo legibles) e indicar los datos correctos de cualquier forma apropiada. Toda corrección (por ejemplo, error de introducción) debe tener las iniciales y estar fechada por uno de los investigadores o el coordinador del estudio. Por lo general las iniciales deberán estar cerca de los datos corregidos, claramente asociados con la corrección específica realizada.

Se jurara la total validez en lo datos registrados en el CRF durante cada visita de los sujetos o pacientes mediante una firma fechada. Según lo indicado en cada CRF, algunos deberán ser firmados por un Investigador, otros pueden ser firmados por un coordinador del estudio.

Hay que contestar todas las preguntas, Si no se puede proveer la información, se deberá hacer una introducción apropiada o marcar una sola línea: NA por No Aplicable /Disponible; ND por no hecho; o UNK por desconocido.

Cada página del CRF deberá contener las iniciales del sujeto o paciente, el número de identificación del sujeto o paciente, así como el número del estudio en los espacios previstos. Par fines de privacidad del sujeto o paciente, se deberá utilizar iniciales en lugar de nombres completos para identificación. Por el mismo motivo, no se deberá introducir el número del seguro social, la dirección ni el número del teléfono particular de un sujeto o paciente en el CRF.

El investigador es responsable por proveer el CRF original completado para cada sujeto o paciente al Monitor del Sitio del Patrocinador. Si el sujeto o paciente es hospitalizado, el Monitor del Sitio del patrocinador puede comparar la información en el CRF con la documentación del hospital del sujeto o paciente para verificar su precisión. Si, debido a la política del establecimiento donde se realizó el estudio sólo se permite incluir una copia de cierta documentación del hospital en el CRF, la copia deberá ser completamente legible y tener la firma o las iniciales del investigador en tinta. Y que el Patrocinador considerará esta copia verificada como el original, el investigador es el responsable para informar al Patrocinador de cualquier cambio que se realice en el original verdadero que estará en la documentación del hospital del sujeto o paciente.

Revisión de los formularios de Informe de Caso (CRF).

Los Colegas Clínicos o Médicos, Monitores de Sitio, Biometría, Coordinación de Datos, Clínicos y /o comunicaciones Clínicas del Patrocinador, o personas equivalentes en una Organización de Investigación por Contrato, revisaran los CRF completados. Se contactará al Investigador si hace falta alguna corrección o adición. El Investigador es responsable por cooperar plenamente con el personal del Patrocinador o la persona designada por ella para corregir cualquier introducción de datos erróneos o contradictorios.

1.4 Responsabilidad del Investigador por las Provisiones de Fármacos Clínicos.

Se deberá dar cuenta de todas las provisiones de fármacos clínicos, es decir, fármacos nuevos o comercializados en forma posológica terminada, proporcionadas por el Patrocinador al Investigador para uso en el estudio clínico en documentación escrita (es decir, registros de recepción, distribución y devolución/destrucción) que el investigador deberá mantener y guardar y que será monitoreada por el personal del Patrocinador. Nota: de aplicarse, el Investigador podrá asignar un farmacéutico para

ser responsable de las provisiones de fármacos clínicos.

1.4.1. Recepción de Provisión de Fármacos Clínicos.

El Investigador deberá verificar y reconocer la recepción de las provisiones de fármacos clínicos y guardar la documentación a fin (por ejemplo, Formulario de Autorización de Liberación de Fármaco Experimental).

1.4.2. Almacenamiento.

Se debe mantener las provisiones de fármacos clínicos según lo especificado en el protocolo (por ejemplo, condiciones ambientales requeridas para estabilidad) bajo condiciones seguras (bajo llave). El acceso al medicamento del estudio almacenado deberá estar limitado a los Investigadores, el coordinador del estudio y el farmacéutico (cuando se aplique).

1.4.3. Distribución de Provisiones de Fármacos Clínicos.

Se proveerán los formularios de Registro de Distribución de Medicamentos(RDM) con los CFR. El Investigador deberá asegurar que se completen los RDM con la información apropiada(por ejemplo rótulos removibles, fecha de distribución y devolución por el paciente, etc.). se deberá proveer una copia de estos registros al Patrocinador como parte del cierre del estudio. El Investigador deberá guardar la documentación de responsabilidad por los fármacos junto con la documentación del estudio de los sujetos o pacientes.

1.4.4. Devolución de Provisiones de Fármacos Clínicos.

Según lo especificado en el protocolo, todos los recipientes de medicamentos y todos los medicamentos no utilizados que quedan al terminar o completarse el estudio deberán devolverse a la dirección indicada en el protocolo o con el envío de los fármacos.

Los recipientes de medicamentos usados deberán guardarse por separado y devolverse periódicamente durante el ensayo. El Monitor del sitio del Patrocinador ayudará a devolver los medicamentos y los recipientes según lo requerido. El Investigador deberá documentar en formularios apropiados los números de los recipientes devueltos. Todos los medicamentos devueltos provistos por el Patrocinador serán contados por Operaciones Farmacéuticas Clínicas como parte de la revisión de seguridad de calidad del estudio y para cumplir los requisitos reglamentarios.

Cuando sea aplicable, el Patrocinador deberá preaprobar cualquier destrucción de fármacos en el sitio y hay que documentar la destrucción real de los fármacos.

APÉNDICE G

GENOMA

Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos.

Este documento fue aprobado en la Reunión del Comité de Expertos Gubernamentales de la UNESCO, el 25 de julio de 1997, en París. La aprobación final fue dada en la 29ª Asamblea General de la UNESCO, el 11 de noviembre de 1997.

Las Normas Básicas de esta Declaración sobre el Genoma son:

El servicio genético debe ser de fácil acceso a todos a fin de evitar su explotación solamente por parte de los que tienen recursos, lo que aumentaría la desigualdad social.

Se necesita una información internacional y transferencia de tecnología y conocimientos entre todos los países.

Se debe respetar la voluntad de las personas examinadas y su derecho a decidir sobre su participación y sobre el uso de la información obtenida.

Se debe entregar información completa al paciente o a su representante legal. Se debe mantener el secreto médico y no se debe proporcionar información a terceros sin autorización del paciente. Incluso si los familiares del paciente corrieran riesgo, se debe mantener este secreto médico, a menos que exista un grave peligro y que éste se pueda evitar al dar a conocer la información. Sólo se puede violar el carácter confidencial como último recurso, cuando hayan fallado todos los intentos para convencer al paciente de entregar información, incluso en este caso se debe entregar solamente la información genética pertinente.

La entrega de información a terceros o el acceso a información personal genética debe autorizarse solamente con el consentimiento informado del paciente.

La aplicación de los principios éticos en los ensayos clínicos en los países del tercer mundo presenta limitaciones, sobre todo cuando se trata de investigaciones de carácter internacional, debido a:

En ciertas regiones, algunas comunidades consideran a cada persona como participante de un esfuerzo común de la comunidad, por tanto existe un grado de compromiso y se espera que el individuo participe en los proyectos de interés comunitario, poniendo en ello lo mejor de sus capacidades.

APÉNDICE H

GUIA ICH DE BPC

Habiendo alcanzado el paso 4 del proceso ICH en la reunión del Comité Directivo ICH en fecha 1 de Mayo de 1996, se recomienda que esta guía (emitida en junio de 1996) sea adoptada por las tres partes reguladoras de la ICH.

INTRODUCCION

La Buena Práctica Clínica (BPC), es una norma internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, realización, registro y reporte de informes de estudios que implican la participación de seres humanos. El cumplimiento de esta norma asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantiza la credibilidad de los datos obtenidos en un estudio clínico.

El objetivo de esta guía BPC de la ICH es proveer de una norma unificada a la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua de datos clínicos por las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones.

Esta guía se ha desarrollado considerando las actuales normas de buena práctica clínica de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, así como las de Australia, Canadá, los países nórdicos y la Organización Mundial de la Salud.

(OMS) Organización Mundial de la Salud a la cual pertenece México

Esta guía debería seguirse cuando se generen datos de estudios clínicos que pretendan ser presentados a las autoridades reguladoras.

Los principios establecidos en esta guía también pueden aplicarse a otras investigaciones clínicas que puedan tener impacto sobre la seguridad y el bienestar de seres humanos.

PRINCIPIOS DE LA BPC DE LA ICH

1. Los ensayos clínicos deben ser realizados de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, los cuales son consistentes con la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.
2. Antes de iniciar un ensayo, deben considerarse los inconvenientes y riesgos previsibles en relación al beneficio previsto para el sujeto individual del ensayo y para la sociedad. Un ensayo debe ser iniciado y continuado sólo si los beneficios previos justifican los riesgos.
3. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del ensayo son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
4. La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para respaldar el ensayo clínico propuesto.
5. Los ensayos clínicos deben ser científicamente razonables y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
6. Un ensayo debe ser realizado de acuerdo con el protocolo, que ha recibido una revisión previa y una opinión favorable/aprobación de un Consejo Institucional de Revisión

(CIR)/Comité Ético Independiente (CEI).

7. El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas que afectan a los mismos debe ser siempre responsabilidad de un médico calificado o, en caso apropiado de un odontólogo calificado.

8. Cada individuo implicado en la realización de un ensayo debe estar calificado, por educación formación y experiencia, para realizar su labor.

9. Se debe obtener un consentimiento informado, dado libremente, de cada sujeto, previamente a su participación en el ensayo clínico.

10. Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.

11. Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.

12. Los productos en investigación deben ser fabricados, manejados y almacenados de acuerdo con las normas de buena práctica de fabricación (GMP) pertinentes y se deben utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.

13. Se deberán llevar a cabo los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

APÉNDICE I

GLOSARIO

Evento Adverso (EA).

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente ó sujeto de estudio clínico al que se administra un producto farmacéutico, y el cual no tiene que tener necesariamente una relación causal con ese tratamiento. Un evento adverso puede ser, por tanto cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma ó enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto medicinal (en investigación), esté o no relacionado con este producto.

Evento Adverso Grave ó Reacción Adversa Grave al Fármaco.

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis:

- Produce la muerte del paciente.
- Amenaza la vida del paciente.
- Requiere hospitalización o la prolongación de una hospitalización existente,
- Produce una incapacidad /invalidez significativa o persistente.
- Produce un defecto de nacimiento o una anomalía congénita.

Aprobación (en relación con los Comités Institucionales de Ética).

Decisión afirmativa de los Comités Institucionales de Ética respecto a que el estudio clínico ha sido revisado y puede ser realizado en una institución dentro de las normas establecidas por los CIR, la institución, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos reguladores aplicables.

Autoridades Reguladoras.

Cuerpos que tienen el poder de regular. En la Guía BPC de la ICH, esta expresión incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos presentados y a aquéllas que realizan las inspecciones. En ocasiones pueden ser denominados también autoridades competentes.

Bienestar (de los sujetos de un Estudio).

Integridad mental y física de los sujetos participantes en un Estudio clínico.

Buena Práctica Clínica (BPC).

Norma para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitorización, auditoria, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que asegura que los datos y resultados obtenidos son precisos y veraces y que se protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del Estudio.

Ciego/Enmascaramiento.

Procedimiento en el cual una o más partes del estudio desconocen el/los tratamiento(s) asignado(s). Habitualmente simple ciego significa que el/los sujeto (s) desconoce(n) el tratamiento asignado y

doble ciego que el/los sujeto(s), investigador(es), monitor y en algunos casos, el/los analista(s) de los datos desconocen el/los tratamiento (s) asignado(s).

Código de identificación del Sujeto.

Identificador único asignado por el investigador a cada sujeto del ensayo para proteger la identidad del sujeto y usado en lugar del nombre del sujeto cuando el investigador informa de eventos adversos y/u otros datos relacionados con el ensayo.

Comité Coordinador.

Comité que un patrocinador puede organizar para coordinar la realización del estudio multicéntrico.

Comité Ético Independiente (CEI).

Cuerpo independiente (un consejo de revisión ó un comité institucional, regional, nacional ó supranacional), constituido por profesionales científicos/ médicos y miembros no científicos/no médicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos implicados en un ensayo, así como dar garantía pública de esta protección, entre otras cosas, revisando y aprobando (concediendo una opinión favorable) el protocolo del ensayo, las facilidades en el sitio de investigación y los métodos y material a ser usados para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio.

La posición legal, composición, función, operaciones y normas reguladoras referentes a los comités Éticos Independientes pueden variar de un país a otro, pero deben permitir que el Comité Ético Independiente actúe de acuerdo con la BPC descrita en esta guía.

Prevención de la revelación, a individuos no autorizados, de la información que es de propiedad del patrocinador o de la identidad de un sujeto.

Consejo Institucional de Revisión (CIR).

Cuerpo independiente constituido por miembro médicos, científicos y no científicos cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos implicados en un ensayo mediante, entre otras cosas, la revisión, aprobación y continua supervisión del protocolo de un ensayo y de sus enmiendas, así como del material y métodos a ser usados en la obtención del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo.

Consentimiento Informado.

Proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su disposición a participar en un ensayo particular, después de haber sido informado de todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión del sujeto. El consentimiento informado estará documentado por medio de un formulario de consentimiento escrito firmado y fechado.

Cuaderno de recolección de datos (CRF).

Documento impreso, óptico ó electrónico diseñado para recoger y transmitir al patrocinador toda la información requerida en el protocolo para cada sujeto del ensayo clínico.

Cumplimiento (en relación con los ensayos).

Observancia de todos los requisitos relacionados con el ensayo, de la Buena Práctica Clínica (BPC) y de los requisitos reguladores pertinentes.

Documentación.

Todos los registros, en cualquier forma (incluyendo, aunque no limitando a ello, registros escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos, escáner, rayos x y electrocardiogramas) que describan o registren los métodos y resultados de un ensayo, los factores que le afectan y las acciones realizadas.

Documentos Esenciales.

Documentos, que individualmente y colectivamente, permiten evaluar la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos.

Documentos Fuente.

Documentos, datos y registros originales (Ej.: registros hospitalarios, cartas clínicas y de oficina, notas de laboratorio, memorándums, listas de evaluación diaria de los sujetos, registros de dispensación de fármacos, datos registrados, por instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias correctas, microfichas, negativos, negativos fotográficos, microfilms y medios magnéticos, rayos x, archivos de los sujetos y registros guardados en la farmacia, laboratorios ó departamento médico técnicos implicados en un ensayo clínico).

Enmiendas.

Algunos proyectos de investigación sufren cambios significativos durante su ejecución que pueden modificar el riesgo que corren los sujetos participantes o la calidad científica del estudio. Estos cambios se conocen como enmiendas y deben ser sometidos al Comité Ético Científico para su aprobación. El Consentimiento informado debe modificarse de manera que refleje lo que contiene la enmienda.

Antes de implementar los cambios de una enmienda, estos deben contar con la aprobación por escrito del Comité Ético Científico. Los sujetos que estén participando en el estudio en el momento en que la enmienda se aprueba, deberán firmar en su próxima visita, el nuevo Consentimiento Informado, si éste cambio con la enmienda.

En ocasiones el investigador se ve obligado a implementar un cambio de manera inmediata para eliminar el riesgo y salvaguardar el bienestar de sus pacientes. En estos casos, el investigador debe notificar su acción al Comité Ético Científico a más tardar en cinco días hábiles.

Enmienda al Protocolo.

Descripción escrita de una modificación o clarificación formal de un protocolo.

Ensayo Multicéntrico.

Ensayo clínico realizado de acuerdo con un único protocolo, pero en más de un centro y por lo tanto, llevado a cabo por más de un investigador.

Estudio /Ensayo Clínico.

Cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir ó verificar los efectos clínicos farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto(s) en investigación, y/o a identificar una reacción adversa al producto(s) en investigación y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto(s) en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

Informe de Monitorización.

Informe escrito por el monitor, para el patrocinador después de cada visita y/u otra comunicación relacionada con el ensayo, de acuerdo con los PNTs del patrocinador.

Informe del Estudio/Ensayo Clínico.

Descripción escrita del estudio/Ensayo de cualquier agente terapéutico, sicoprofiláctico ó de diagnóstico realizado en sujetos humanos en la cual la descripción estadística, clínica, presentaciones

y análisis están plenamente integrados en un sólo informe (ver la guía ICH para el Manejo de los Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para la estructura y contenido de informes.

Informe Intermedio: Estudio/Ensayo Clínico.

Informe de resultados intermedios y su evaluación basado en los análisis realizados durante el curso de un ensayo.

Inspección.

Es el acto mediante el cual una(s) autoridad(es) regulador(as) realiza(n) una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros, y de cualquier otra fuente relacionada con el ensayo clínico y que pueden estar localizados en el centro del ensayo, en las sedes del patrocinador o de la organización de investigación por contrato (CRO) así como en otros lugares considerados apropiados por la autoridad reguladora.

Investigador.

Persona responsable de la realización de un ensayo clínico en el lugar del ensayo. Si el ensayo lo realiza un equipo de personas, el investigador es el responsable del equipo y puede ser denominado investigador principal. Ver también subinvestigador.

Investigador/Coordinador.

Investigador responsable de la coordinación de los investigadores en los diferentes centros participantes de un ensayo multicéntrico.

Investigador/ Institución.

Expresión que significa "el investigador y/o institución, dependiendo de los requisitos reguladores pertinentes".

Investigador Patrocinador.

Individuo que inicia y realiza, sólo o con otros un ensayo clínico y bajo cuya dirección inmediata el producto en investigación es administrado, dispensado o usado por un sujeto. El término incluye sólo individuos (no incluye una corporación o una agencia). Las obligaciones de un investigador patrocinador incluyen las obligaciones de un patrocinador y las de un investigador.

Manual del Investigador.(Investigator's Brochure).

Recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación que son relevantes para el estudio del producto en investigación en sujetos humanos.

Monitorización.

Acta de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de asegurar que el mismo es realizado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos reguladores pertinentes.

Organización de Investigación por Contrato (CRO).

Persona u organización (comercial, académica u otras) contratada por el patrocinador para realizar una o más de las funciones y obligaciones del patrocinador relacionadas con el ensayo.

Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs).

Instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una función específica.

Patrocinador.

Individuo, compañía, institución u organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección y/o financiación de un ensayo clínico.

Protocolo.

Documento que describe el objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un ensayo. El protocolo habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque ambos pueden ser explicados por otros documentos a los que haga referencia el protocolo. En la guía BPC de la ICH, el término protocolo se refiere tanto a protocolo como a las enmiendas del mismo.

Randomización o Aleatorización.

Proceso de asignación de los sujetos a un tratamiento o grupo control utilizando, para determinar las

asignaciones, un elemento de sorteo a fin de reducir el sesgo.

Reacción Adversa al Fármaco (RAF).

Es la experimentación clínica previa a la aprobación de un nuevo producto medicinal o nueva aplicación del mismo, particularmente cuando la dosis terapéutica puede no estar establecida: todas las respuestas nocivas e involuntarias a un producto medicinal, a cualquier dosis deberán ser consideradas reacciones adversas al fármaco. La frase "respuestas a un producto medicinal" significa que una relación casual entre un producto medicinal y una reacción adversa es por lo menos una posibilidad razonable, ejemplo, la relación no puede ser descartada.

Respecto a productos medicinales comercializados: una respuesta a un fármaco que es nocivo y no recomendado y que se presenta en dosis normalmente usada en hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de enfermedades o para la modificación de la función fisiológica (ver la guía ICH para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica y Normas para Informes Urgentes).

Reacciones inesperadas adversas al fármaco.

Una reacción adversa, donde la naturaleza o severidad no es consistente con la correspondiente información del producto (Ejemplo: Manual del Investigador para un producto o paquete de investigación no aprobado / resumen de las características de un producto aprobado).

Sujeto/sujeto del ensayo.

Individuo que participa en un ensayo, tanto si recibe el producto en investigación como si está en el grupo de control.

Sujetos Vulnerables.

Sujetos cuya predisposición para ser voluntarios en un ensayo clínico puede ser indudablemente influenciada por la expectativa, justificada no de los beneficios asociados con la participación, o de una respuesta vengativa por parte de miembros superiores de una jerarquía en el caso de rechazo a la participación. Ejemplo de ellos son los miembros de una estructura jerárquica, tales como estudiantes de medicina, farmacia, odontología o enfermería, personal subordinado de un laboratorio u hospital; empleados de una industria farmacéutica; miembros de las fuerzas armadas y personas detenidas. Otros sujetos vulnerables son los pacientes con enfermedades incurables, personas en asilos de ancianos, desempleados o mendigos, pacientes en situaciones de emergencia, grupos étnicos minoritarios, vagabundos, nómadas, refugiados, menores y aquellos incapaces de dar su consentimiento.