



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

**Plataforma de entrenamiento en Buenas Prácticas
Clínicas en el modelo de Centros de Excelencia**

TESINA

PARA OBTENER EL GRADO DE LICENCIATURA EN

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

MARIANA GIRALDA HERRERA NÚÑEZ



Ciudad Universitaria, CDMX

Mayo, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado

PRESIDENTE: Miriam Isabel Serrano Andrade

VOCAL: Carlos Jasso Martínez

SECRETARIO: Yolanda Alarcón Hernández

PRIMER SUPLENTE: David Bravo Leal

SEGUNDO SUPLENTE: Luz Xochiquetzalli Vásquez Boschm

El sitio donde se desarrolló el proyecto:

Global Drug Development en Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.

Calzada Tlalpan No. 1779, Colonia San Diego Churubusco, Delegación Coyoacán,
C.P. 04120, Ciudad de México. México

ASESOR DEL TEMA:

M.Sc. Yolanda Alarcón Hernández

SUSTENTANTE:

Mariana Giralda Herrera Núñez

What do we really know?

The greatest obstacle to discovery is not ignorance; it is the illusion of knowledge

Daniel Boorstin

Better trained postgraduate professionals working in medicines development and regulation worldwide produce better medicines

Pharma Train Vision: 2014

*En nuestro tiempo hay muchos artistas que hacen algo solo porque es nuevo;
se equivocan, la novedad es muy rara vez lo más importante.
De lo que se trata es siempre de la superación de las cosas desde su esencia.*

Toulouse Lautrec

Tabla de contenido

I.- Introducción	- 1 -
II.- Antecedentes.....	- 10 -
III.- Justificación	- 14 -
IV.- Descripción del proyecto.....	- 20 -
V.- Metodología para el diseño, arquitectura, planeación y liberación del curso	- 21 -
VI.- Objetivo general del curso	- 23 -
VII.- Objetivos particulares del curso.....	- 23 -
VIII.- Requisitos de ingreso	- 24 -
IX.- Requisitos de egreso	- 24 -
X.- Metodologías de trabajo durante la ejecución del curso.....	- 24 -
XI.- Formas de evaluación	- 27 -
XII.- Descripción de instalaciones donde se realiza	- 27 -
XIII.- Duración total y por módulo	- 28 -
XIV. Contenido de la plataforma	- 28 -
Módulo 1. Proceso de investigación y desarrollo de un medicamento innovador	- 29 -
Objetivos	- 29 -
Temario	- 31 -
Resumen.....	- 32 -
Módulo 2. Metodología de la investigación y bioestadística.....	- 55 -
Objetivos	- 55 -
Temario	- 57 -
Resumen.....	- 58 -
Módulo 3. Consideraciones bioéticas para la investigación científica en seres humanos -	
90 -	
Objetivos	- 90 -
Temario	- 91 -
Resumen.....	- 93 -
Módulo 4. Marco Regulatorio Local y Lineamientos Internacionales.....	- 112 -
Objetivo:	- 112 -
Contenido.....	- 112 -
Resumen.....	- 114 -

Discusión	- 125 -
Conclusiones.....	- 131 -
Anexo 1. Listado de talleres semanales	- 133 -
Anexo 2. Resumen de las teorías éticas	- 134 -
Anexo 3. Consideraciones para poblaciones vulnerables	- 135 -
Anexo 4. Requisitos del proceso de consentimiento informado según la regulación nacional y los lineamientos Internacionales.....	- 137 -
Anexo 5. Ejemplos para utilizar lineamientos internacionales y documentos regulatorios locales como herramientas de consulta.....	- 139 -
Referencias	- 146 -

Índice de figuras

Figura 1. Estudios clínicos en el mundo en diciembre 2016	- 5 -
Figura 2. Bases para la ejecución de estudios clínicos	- 10 -
Figura 3. Principales actores para la ejecución de estudios clínicos.....	- 12 -
Figura 4. Dominios de competencia para los profesionales de la investigación clínica	- 16 -
Figura 5. Proceso general para el diseño, planeación y liberación del curso.	- 21 -
Figura 6. Arquitectura LMS (®Chamilo) para el curso en BPC.....	- 22 -
Figura 7. Proceso de integración.....	- 23 -
Figura 8. Cronograma del curso	- 28 -
Figura 9. Periodos de descubrimiento de fármacos y ejemplos representativos.....	- 33 -
Figura 10. La farmacología actual con sus distintas subdivisiones.	- 34 -
Figura 11. Resumen de los conceptos básicos de farmacogenética y farmacogenómica.	- 35 -
Figura 12. Relación de la medicina personalizada con otras tecnologías.	- 37 -
Figura 13. Pasos para producir una proteína recombinante	- 39 -
Figura 14. Sistema lote-semilla y etapas de producción de biotecnológicos.	- 40 -
Figura 15. Etapas del descubrimiento y desarrollo de fármacos	- 42 -
Figura 16. Proceso de desarrollo de un fármaco.	44
Figura 17. Desnaturalización y renaturalización de proteínas.....	- 48 -
Figura 18. Posibles mecanismos de inestabilidad química y física de las proteínas farmacéuticas.....	- 49 -
Figura 19. Las patentes como una figura de la propiedad industrial y las características de una invención patentable.	- 51 -
Figura 20. . Metodología de la investigación.	- 63 -
Figura 21. Proceso de Datos y Análisis de Datos en un estudio clínico.	- 64 -
Figura 22. Fases del proceso de datos.	- 66 -
Figura 23. Clasificación de los proyectos de investigación	- 71 -
Figura 24. Tipo de diseño científico para cada pregunta clínica.	- 72 -
Figura 25. La identificación de variables, un pilar para el diseño estadístico de una investigación	- 75 -
Figura 26. Resumen de diseños muestrales.....	- 77 -
Figura 27. Ejemplo de RFC.....	- 79 -
Figura 28. Resumen de conceptos y simbología para recolectar información, así como aplicar la estadística descriptiva a la población total y/o a la muestra.	- 83 -
Figura 29. Interpretación Campana de Gauss e identificación de valores límite ejemplificado con el estadístico t-student	- 84 -
Figura 30. Conceptos básicos de estadística inferencial y pruebas de hipótesis.....	- 86 -
Figura 31. Recomendaciones para escribir un artículo científico.	- 89 -
Figura 32. Conceptos básicos para una decisión ética en la clínica con una consecuente reflexión para evaluar la decisión tomada.	- 99 -
Figura 33. Documentación que revisará el CEI/CI	- 102 -

Figura 34. La incapacidad para consentir el tratamiento podría sugerir la inhabilitación para consentir adecuadamente a ser sujeto de investigación, pero la proposición inversa no es automáticamente verdadera.	- 106 -
Figura 35. Casos en los que se puede realizar una intervención médica justificada sin consentimiento	- 106 -
Figura 36. Condiciones que garantizan una buena selección de sujetos participantes.....	- 110 -
Figura 37. Resumen de los documentos regulatorios locales así como de los lineamientos internacionales.....	- 115 -
Figura 38. Sistema de Salud Mexicano.....	- 117 -
Figura 39. Relaciones sinérgicas, dependientes y complementarias de documentos regulatorios locales oficiales y no oficiales así como de lineamientos internacionales.....	- 144 -

Índice de tablas

Tabla 1. Nivel de competencia percibido por los principales profesionales ejecutores de estudios clínicos.....	- 18 -
Tabla 2. Percepción de la necesidad de entrenamiento para los principales profesionales ejecutores de estudios clínicos.	- 18 -
Tabla 3. Ejemplo de los elementos de un protocolo de investigación.....	- 67 -
Tabla 4. Propuestas de jerarquización de la evidencia analizada.	- 73 -
Tabla 5. Consideraciones para seleccionar un diseño de estudio.....	- 74 -
Tabla 6. Documentos de un estudio.....	- 78 -
Tabla 7. Tipos de investigación biomédica.....	- 93 -
Tabla 8. Lo que Si y lo que No es ética	- 97 -
Tabla 9. Comités Institucionales obligatorios en México.....	- 100 -
Tabla 10. Diferencias entre la regulación nacional y lineamientos Internacionales para la composición de Comités	- 103 -
Tabla 11. Categorías de grupos vulnerables	- 109 -
Tabla 12. Costo y duración de cursos disponibles en el mercado	- 128 -
Tabla 13. Ejemplo del uso de lineamientos internacionales como herramientas de consulta. .-	- 139 -
Tabla 14. Ejemplo del uso de documentos locales como herramientas de consulta.	- 142 -

Índice de gráficas

Gráfica 1. Principales patrocinadores de estudios clínicos en México en diciembre 2016.	- 1 -
Gráfica 2. Principales industrias patrocinadoras de estudios clínicos	- 3 -
Gráfica 3 Areas terapéuticas de interés para los principales industrias patrocinadoras de estudios clínicos a Diciembre 2016.....	- 4 -
Gráfica 4. Número de estudios clínicos que patrocinan las principales industria en México en diciembre 2016.	- 6 -
Gráfica 5. Mortalidad mexicana 2014.	- 7 -
Gráfica 6. Pérdida de años de vida saludable de la población Mexicana, perfil estadístico de la ONU 2015.....	- 8 -
Gráfica 7. Fases, evolución cronológica y “disminución cuantitativa de entidades químicas” que caracterizan a la invención de nuevos fármacos	- 41 -
Gráfica 8. Impacto de las propiedades farmacocinéticas de un medicamento para la ejecución de un estudio clínico.	- 47 -
Gráfica 9. A) Gasto anual de los servicios médicos en Estados Unidos entre 1960 y 2004. B) Gasto por servicios médicos como porcentaje del producto interno bruto.	- 59 -
Gráfica 10. Mapeo demográfico y perfil profesional de 50 Centros de Investigación.....	- 126 -

Índice de abreviaturas

ACRP. Association of Clinical Research Professionals

ADME. Absorción, distribución, metabolismo y excreción

ANOVA. Análisis de varianza

ARIPO. The African Regional Intellectual Property Organization

BD. Base de datos

CANIFARMA. Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica

CB. Comité de Bioseguridad

CCINSHAE. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad

CD. Compact Disc

CIOMS. Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas

CEI. Comité de Ética en Investigación

CFR. Código Federal de Regulaciones

CI. Comité de Investigación

FCl. Formato de Consentimiento Informado

CNV. Copy Number Variation

CoAPCRT. Consortium of Academic Programs in Clinical Research

CoPI/Sbl. Co-Investigator/Subinvestigador

COFEPRIS. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

CONAMED. Comisión Nacional de Arbitraje Médico

CONBIOETICA. Comisión Nacional de Bioética

CRA. Clinical Research Assistant/ Monitor clínico

CRC. Clinical Research Coordinator/ Coordinador de estudios clínicos

CTSA. Clinical and Translational Science Awards

EA. Evento Adverso

EAS. Evento Adverso Serio

EEM. Error estándar de la media

EMA. European Medicines Agency. Science Medicines Health

EOT. End Of Trial

eRFC. Formularios electrónicos de recolección de datos

EU. Unión Europea

FPFV. First Patient First Visit

DM. Data Management Professional / Profesional para la gestión de datos

DOF. Diario Oficial de la Federación

FCl. Formato de Consentimiento Informado

FDA. U.S. Food & Drug Administration

GCP/ BPC. Good Clinical Practices/Buenas Prácticas Clínicas

GLP/BPL. Good Laboratory Practice/Buenas Prácticas de Laboratorio

GMP/BPM. Good Manufactory Practice/Buenas Prácticas de Manufactura

GPP/ BPP. Good Publication Practice/ Buenas Prácticas de Publicación

ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

I&D. Investigación y desarrollo

IIT. Investigator Initiated Trials

IMPI. Instituto Mexicano de Propiedad Industrial

Indels. Inserciones y deleciones

INDAUTOR. Instituto Nacional del Derecho de Autor

INEGI. Instituto Nacional de Estadística y Geografía

ICMJE. International Committee of Medical Journal Editors

IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social

IRB. Institutional Review Board (Junta de Revisión Institucional)

ISPOR. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research

ISSSTE. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

LGS. Ley General de Salud

LMS. Learning Management System

LPFV. Last Patient First Visit

LPLV. Last Patient Last Visit

NBME. National Board of Medical Examiners

NEJM. New England Journal of Medicine

NIH. National Institutes of Health

NDA. New Drug Application

OEP. Oficina Europea de Patentes

OMS. Organización Mundial de la Salud

OMPI. Organización Mundial de la Propiedad Intelectual

PI. Principal Investigator/ Investigador Principal

PAHO. Panamerican Health Organization

PEMEX. Petróleos Mexicanos

PM. Project Manager / Gerente de proyectos

PNO. Procedimiento Normalizado de Operación

RA. Research Administrator

RFC. Formularios de recolección de datos

RLGSMPSAM. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica

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

RN. Research Nurse/ Enfermera

PNS. Polimorfismo de un solo nucleótido

QUORUM. Quality Reporting of Meta-analysis

SAGARPA. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo rural, Pesca y Alimentación

SEDENA. Secretaría de la Defensa Nacional

SEMAR. Secretaría de Marina

UNESCO. Organización de las Naciones Unidas para la Educación la Ciencia y la Cultura

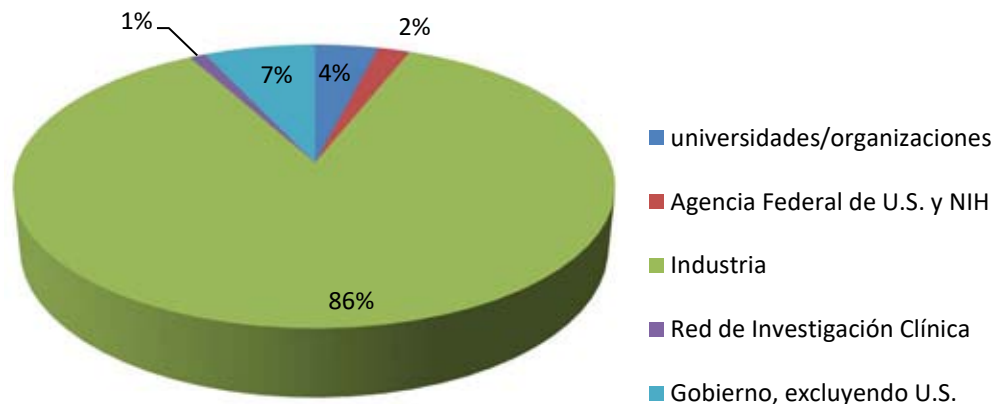
U.S.A. United States of America

I.- Introducción

La investigación científica, clínica, biomédica, tecnológica y biopsicosocial en el ámbito de la salud, son factores determinantes para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general. (NOM-012, 2016) ya que no puede haber desarrollo económico pleno si no se tiene salud. (Velarde Arroyo, 2015)

Actualmente hay muchos esfuerzos y áreas de oportunidad para realizar investigación clínica impulsada por el sector público nacional e internacional, organizaciones médicas y universidades, sin embargo, en México, es el sector privado el que cuenta con la experiencia y recursos necesarios para realizar investigaciones donde se involucren seres humanos, y es lo que posiciona a la industria farmacéutica como la fuerza motora de la investigación clínica nacional, ya que patrocina el 86% estudios clínicos.

Gráfica 1. Principales patrocinadores de estudios clínicos en México en diciembre 2016.



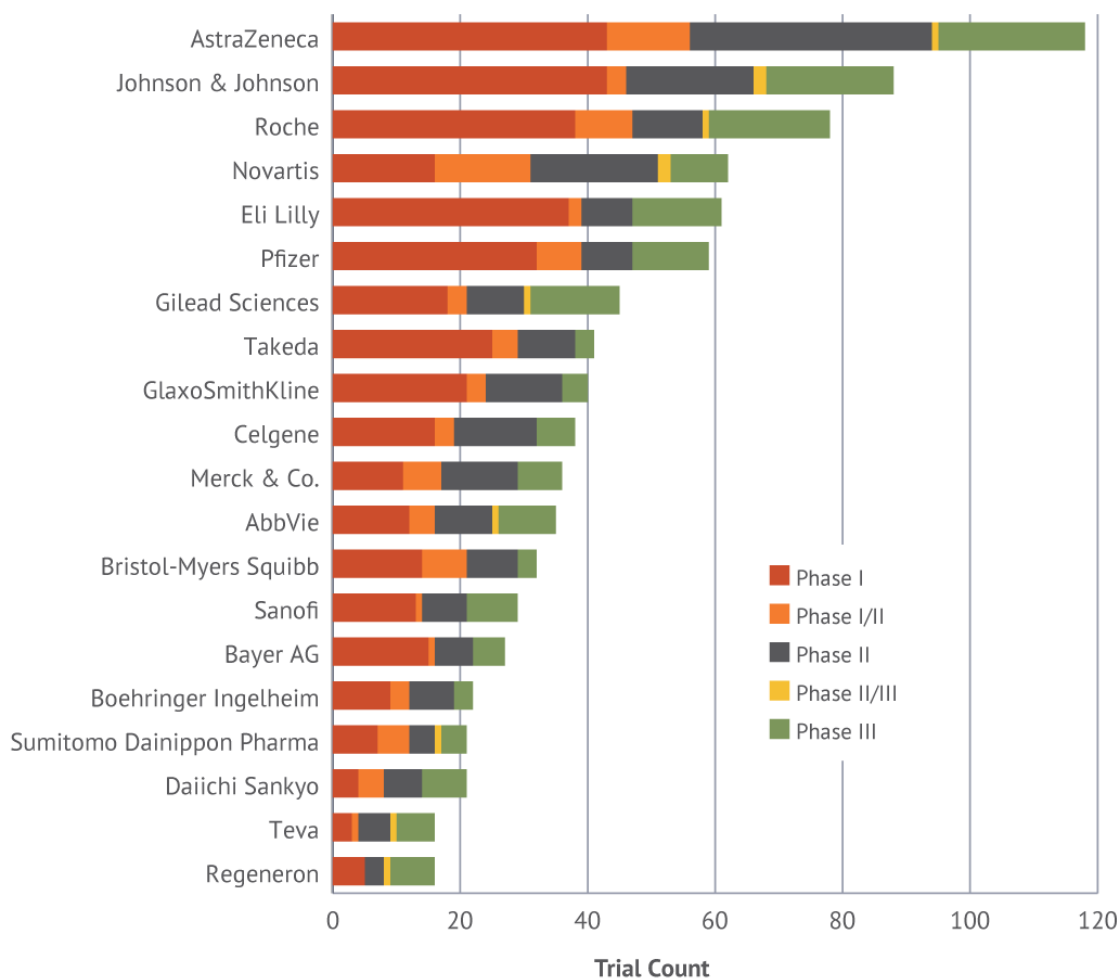
Fuente: <http://clinicaltrials.gov>

En el mundo, la investigación clínica es parte del modelo de negocio de las industrias farmacéuticas, de dispositivos médicos y materiales para uso médico debido a que la ruta para comercializar un nuevo medicamento involucra un largo y exhaustivo trayecto a través de la investigación básica, el descubrimiento de blancos terapéuticos, el desarrollo de un nuevo fármaco, desarrollo de estudios preclínicos, estudios clínicos y finalmente la aprobación de las agencias regulatorias. Todo el proceso toma algunos años –usualmente de 10 a 15- y millones de dólares en inversión y bajo las mejores circunstancias un medicamento es aprobado para su venta. (Goodman & Gilman, 2015)

El ser humano metaboliza las sustancias de manera diferente a los babuinos, su sistema inmunológico está muy alejado del de la rata, su sistema endócrino se distingue del mismo modo del cerdo, etc. No todas las especies animales reaccionan como los humanos a ciertas sustancias, como la penicilina y la morfina. Fleming no habría podido descubrir la penicilina si la hubiera probado en cobayas, porque es mortal para ellas. El cloroformo, al ser tóxico para los perros no se empleó en los seres humanos durante años. Las cobayas y los monos, del mismo modo que los perros pueden consumir estricnina, una sustancia tóxica para los seres humanos. R. Koch empleó la tuberculina comienzos del siglo XX como vacuna contra la tuberculosis – porque se empleaba con los conejillos de Indias-, hasta que se cayó en cuenta de que esta sustancia causaba la enfermedad en el ser humano. Los animales no experimentan necesariamente del mismo modo un buen número de nuestras enfermedades, las diferencias anatómicas, genéticas, inmunológicas, psicológicas, sociales que existen entre el ser humano y otros animales (incluso los

que pertenecen a las especies consideradas como las “más próximas” a nuestra especie) a veces, son muy importantes para presumir que los resultados obtenidos en los animales se pueden extrapolar al ser humano (Rodríguez Arias, 2008). Es por eso que se realizan los estudios clínicos a un grupo de sujetos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico así como parámetros farmacocinéticos de un producto en investigación, además de la identificación de reacciones adversas.

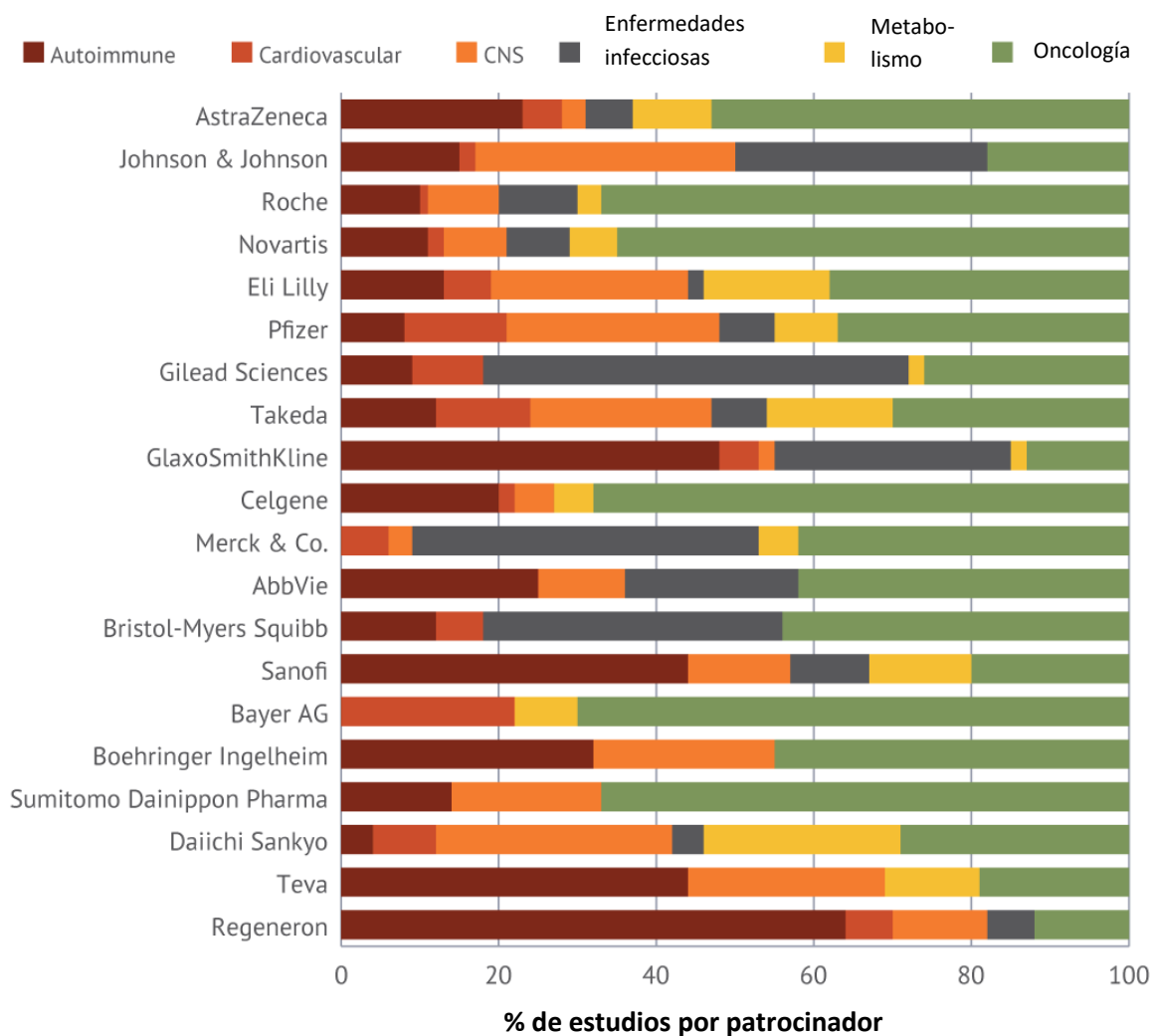
Gráfica 2. Principales industrias patrocinadoras de estudios clínicos



Fuente: Dvorin, N. (2016). Who’s Running The Trials: Top Industry Sponsors (Analysis). In Vivo pharma intelligence, 15 Jul.

Las industrias farmacéuticas de élite mundial están en un continuo proceso de investigación de nuevas moléculas para tratamiento de las enfermedades que aquejan en la población en diferentes áreas terapéuticas tanto de enfermedades con alto índice de mortalidad y morbilidad, como de las enfermedades huérfanas. Es esta investigación continua la que les permite explorar nuevos mercados, curar y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sociedades así como sobrevivir en la volatilidad de la economía global.

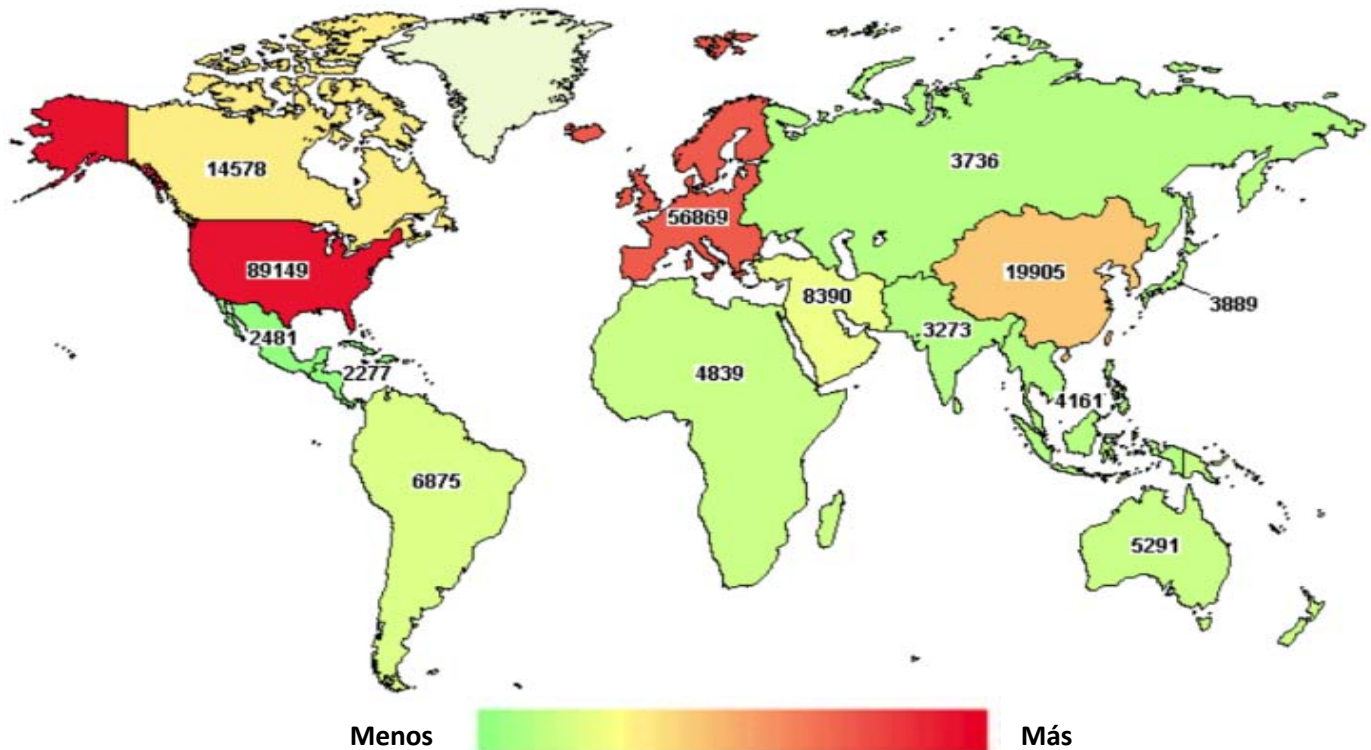
Gráfica 3 Áreas terapéuticas de interés para los principales industrias patrocinadoras de estudios clínicos a Diciembre 2016



CNS, Sistema Nervioso Central Fuente: Dvorin, N. (2016). Who's Running The Trials: Top Industry Sponsors (Analysis). In Vivo pharma intelligence, 15 Jul.

Para diciembre 2016 en el mundo se ejecutaban 203,390 estudios clínicos multicéntricos en el mundo, de ellos 89,149 corresponden al 43.8% de los estudios que son realizados en Estados Unidos, el 27.9% son ejecutados en Europa y México participa con un 1.2%.

Figura 1. Estudios clínicos en el mundo en diciembre 2016



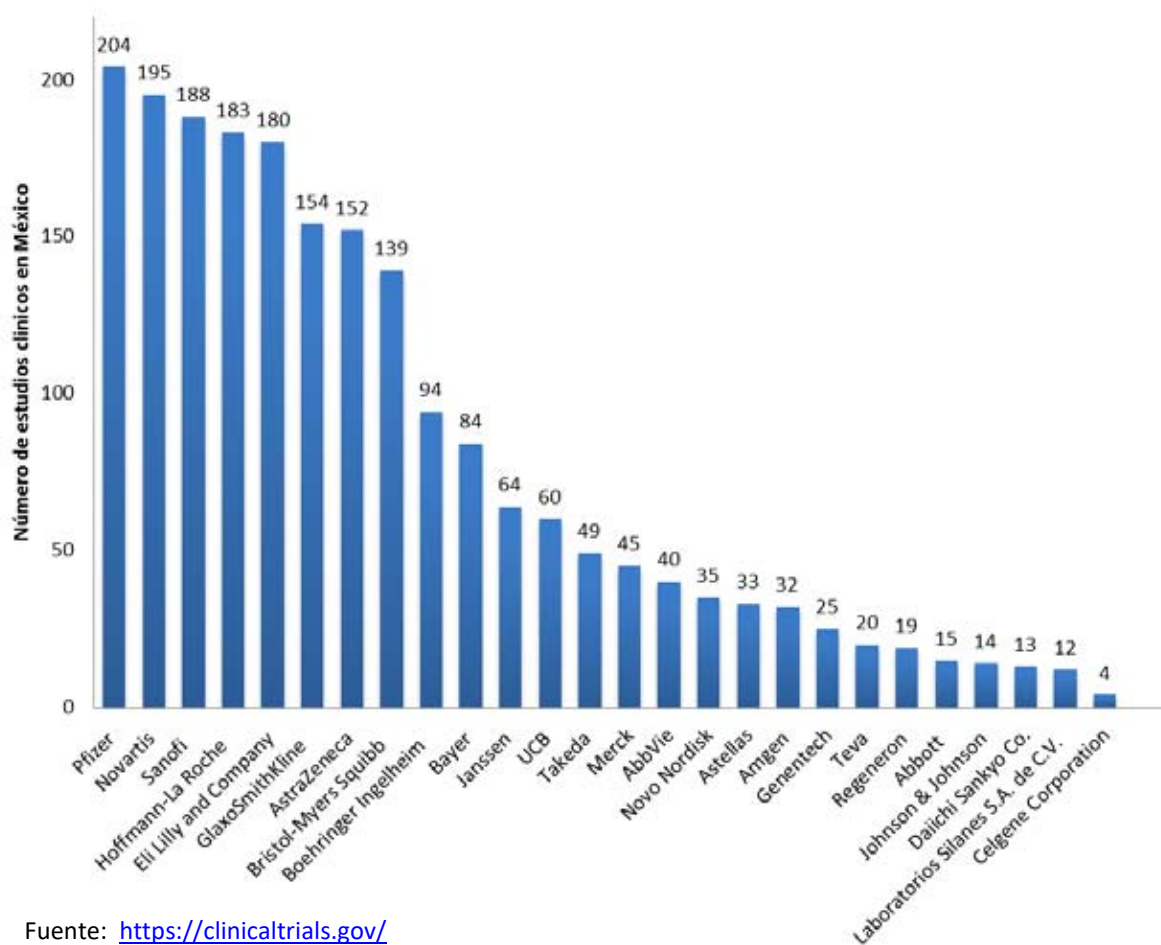
Los colores indican el número de estudios por locación en cada región y las etiquetas nos brindan el número preciso de estudios en indican el número exacto de estudios. Fuente: <https://clinicaltrials.gov/>

Con un porcentaje tan bajo en estudios, es inevitable preguntarse ¿México tiene la capacidad suficiente para participar en más estudios clínicos? ¿Qué necesita un país para atraer más inversión y que la población mexicana goce de los beneficios de la investigación?

En México, se encuentran los 20 patrocinadores de estudios clínicos que más invierten en investigación clínica en el mundo (Gráfica 4), también hay un mercado

muy amplio; la población mexicana se compone principalmente de 128,632,004 habitantes, lo que equivale aproximadamente el 39% de la población americana, que se compone de 324,118,787 habitantes, (Worldometers, 2016) como consecuencia considerando sólo la población, México podía aportar hasta el 16.3% de los estudios clínicos del mundo.

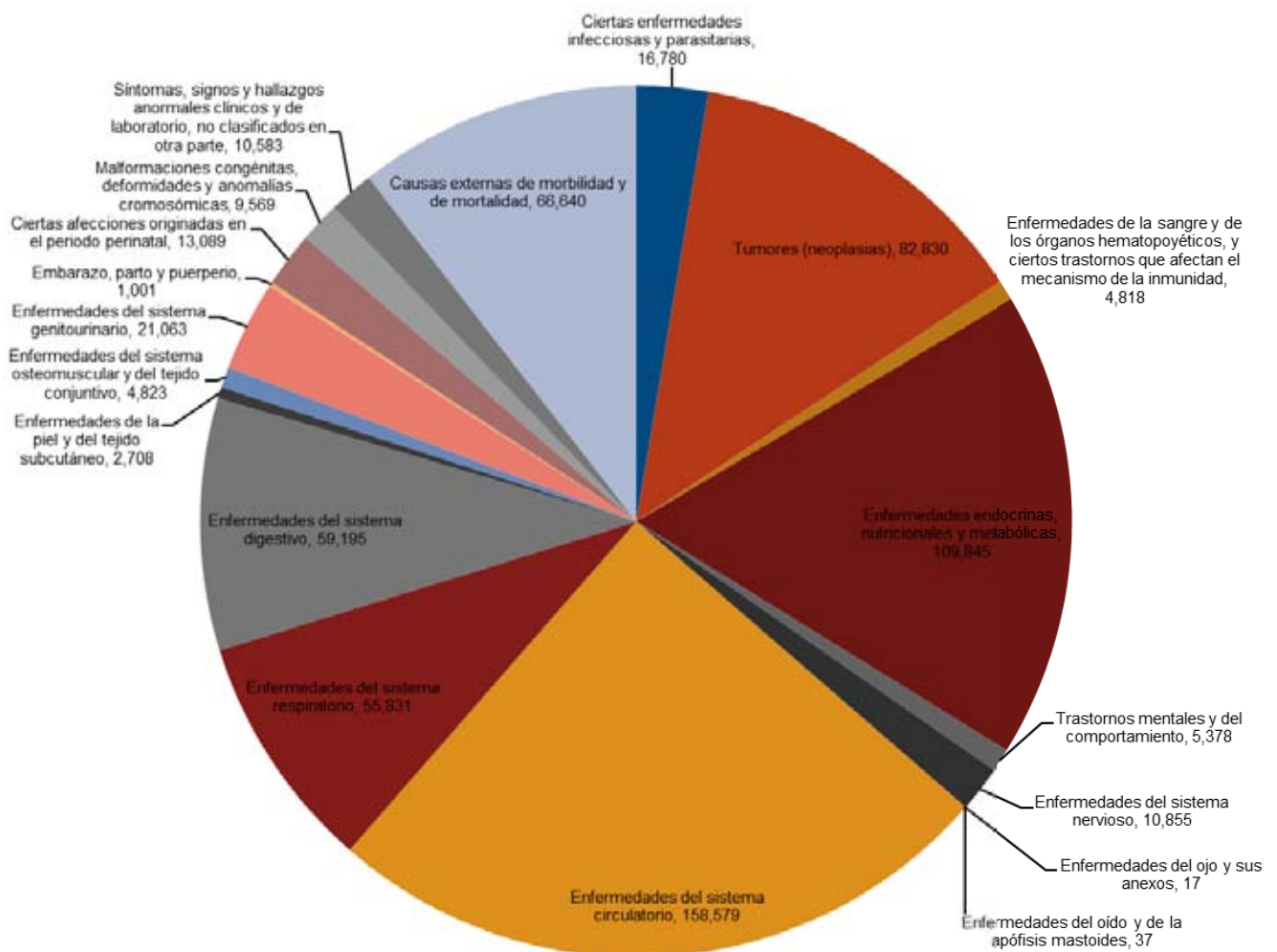
Gráfica 4. Número de estudios clínicos que patrocinan las principales industria en México en diciembre 2016.



Fuente: <https://clinicaltrials.gov/>

La población mexicana tiene la necesidad de afrontar un amplio número de enfermedades características del envejecimiento de la población y la pérdida de años de vida saludable (Gráfica 6); en 2016 la OMS determinó que los últimos ocho años de vida de hombres y mujeres mexicanos que sobreviven hasta los 70 años o más padecen enfermedades con un alto índice de morbilidad y discapacidad. (Gráfica 5).

Gráfica 5. Mortalidad mexicana 2014.



Gráfica 6. Pérdida de años de vida saludable de la población Mexicana, perfil estadístico de la ONU 2015.

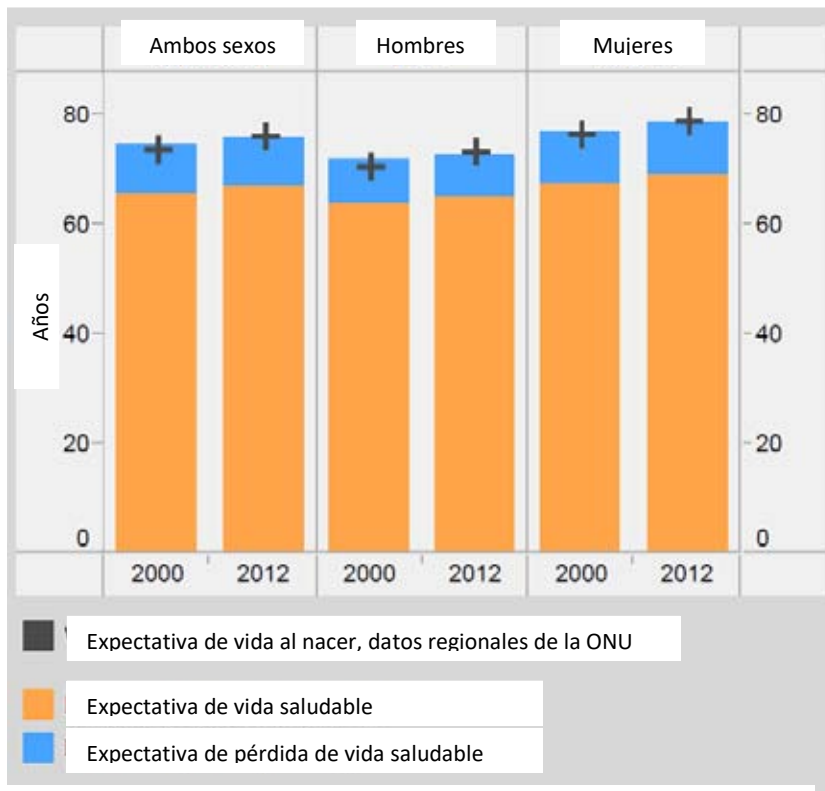


Imagen modificada, fuente: INEGI

Sin embargo la presencia de industrias y la amplitud del mercado no son las únicas bases para ejecutar estudios clínicos ¿qué hace falta para incrementar el porcentaje de estudios del país? La respuesta puede concretarse con el fortalecimiento de los pilares de competitividad en estudios clínicos que involucran: (Cruickshank, 2009)

- 1) Tamaño del mercado
- 2) Entorno regulatorio competitivo
- 3) Disponibilidad de la tecnología
- 4) Infraestructura

- 5) Educación al paciente
- 6) Educación avanzada y entrenamiento del personal
- 7) Calidad comprobada con auditorías e inspecciones satisfactorias

Es la incipiente necesidad de la población mexicana de encontrar alternativas de tratamiento para las enfermedades que la aquejan, así como el interés de las industrias por invertir en el país para incrementar el porcentaje de estudios clínicos y brindar soluciones, lo que da origen al proyecto de entrenamiento al que se refiere esta tesina, con el fin de encontrar alternativas al impulso de la educación avanzada y el entrenamiento del personal que se involucra en la ejecución de protocolos en investigación clínica.

II.- Antecedentes

El mercado farmacéutico no posee por sí mismo las condiciones para cumplir con el objetivo central de proteger y mejorar las condiciones de salud de la población y es por eso que precisa de una regulación (Flores Miranda, 2015).

La regulación en investigación biomédica se fundamenta en lineamientos internacionales y se vuelve más específica con la regulación local, (de países y estados), guías (del patrocinador, instituciones o investigador) así como de procedimientos (del patrocinador, instituciones o investigador), pero todas están alineadas los fundamentos de “Buena Práctica Clínica”.

Figura 2. Bases para la ejecución de estudios clínicos



Elaboración propia

Los lineamientos internacionales sobre la investigación biomédica se han desarrollado históricamente como una reacción a una serie de experimentos en los que –en nombre de la ciencia- se abusó y manipuló a determinados tipos de

personas: prisioneros, niños, pobres, deficientes, soldados, ancianos, minorías étnicas.... Así que como medida para prevenir los continuos atropellos éticos y procurar la protección a los sujetos participantes se han formado diferentes organismos que regulan la ejecución de estudios.

El Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano también conocido como ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) está conformada por las Autoridades Regulatorias de los tres mayores mercados en el mundo que son: Europa, Estados Unidos y Japón. Su principal función es establecer una evaluación unificada de los medicamentos antes de su comercialización para facilitar la aprobación de las nuevas terapias.

La ICH ha escrito 51 Guías para la Industria farmacéutica, de las cuales la guía, ICH E6 Good Clinical Practice (R2), es un estándar internacional para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio, razón por la cual es sumamente importante que todos los profesionales de la investigación que colaboren en la ejecución de un estudio, dentro y fuera de un sitio de investigación, conozcan la Guía, la cual está en constante actualización y su última enmienda tuvo lugar el 9 de Noviembre de 2016 con fecha tentativa de implementación para mediados del año 2017.

En la investigación clínica, hay muchos actores (internos y externos) involucrados en la planeación y ejecución de los estudios, y todos interactúan contribuyendo al desarrollo de nuevas moléculas, en base a la Buena Práctica Clínica de investigación.

Figura 3. Principales actores para la ejecución de estudios clínicos



Elaboración propia

Todos esos actores forman un equipo multidisciplinario que debe trabajar en conjunto, a través de relaciones que pueden ser tan simples o rebuscadas dependiendo de la fase del estudio y el diseño del protocolo, por ejemplo, si se habla de un protocolo fase 1, se habla de un estudio que se encuentra en una fase temprana, con un número pequeño de participantes y en el cual menos personas van a estar involucradas; por otra parte, si es un estudio con un diseño muy complejo, o con un tamaño de muestra muy grande es muy probable que se involucren una mayor cantidad de personas.

Según ICH GCP E6, los investigadores Principales (PI por sus siglas en inglés) son los principales responsables del desarrollo de la investigación, y deben supervisar todas las actividades que delega a su equipo para que el estudio se conduzca adecuadamente.

Los PI suelen tener a su cargo uno o más Sub-investigadores (Sbl) y Coordinadores (Co); los primeros pueden ser cualquier persona delegada y supervisada por el PI para realizar procedimientos críticos del protocolo o tomar decisiones importantes relacionadas con el estudio; los Coordinadores, suelen tener actividades administrativas, de soporte o logística, estos roles junto con los otros profesionales que laboren en su sitio de investigación (farmacéuticos, enfermeras y médicos de diferentes especialidades) conforman el equipo del centro de investigación. El PI y su equipo representan un elemento crítico para la ejecución del estudio ya que son los que están en contacto directo con el paciente, deben salvaguardar su integridad y protegerlo, además recopilarán de primera mano los datos del estudio y deben tener un conocimiento científico técnico muy sólido que en conjunto con la actualización continua y capacitación del equipo para la toma de decisiones.

III.- Justificación

La necesidad de tener personal calificado para realizar investigación se enuncia desde 1947 en el artículo 8 del Código de Nuremberg;

“El experimento debe ser conducido únicamente por personas científicamente calificadas. En todas las fases del experimento se requiere la máxima precaución y capacidad técnica de los que lo dirigen o toman parte en el mismo.”

La declaración de Helsinki además de requerir la calificación científica, ética y legal del personal que quiere participar en la conducción de un estudio, lo responsabiliza sobre la protección a los voluntarios.

“En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para

las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.”

Las guía ICH GCP R(2) además requiere la evidencia de la calificación del personal y responsabiliza al investigador principal de la conducción del estudio.

El (los) investigador(es) debe(n) ser apto(s) por su formación académica, entrenamiento y experiencia para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada del estudio; debe(n) cumplir con todas las calificaciones especificadas por los requerimientos regulatorios aplicables y debe(n) proporcionar evidencia de dichas calificaciones a través de su curriculum vitae actualizado y/o cualquier otra documentación relevante solicitada por el patrocinador, el Comité de Ética en Investigación/ Comité de Investigación y/o la(s) autoridad(es) regulatoria(s).

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

A causa de todas estos lineamientos internacionales en 2014 un equipo multidisciplinario conformado por miembros de la industria farmacéutica, CRO y entidades regulatorias definieron el “Perfil de Competencias para los Profesionales de la Investigación” conformado por ocho rubros necesarios para la ejecución de un estudio.

Figura 4. Dominios de competencia para los profesionales de la investigación clínica



Fuente: Sonstein, S. a, Seltzer, J., Li, R., Silva, H., Jones, C. T., & Daemen, E. (2014). Moving from Compliance to Competency. *Clinical Researcher*, (June), 17-23. <http://doi.org/10.14524/CR-14-00002R1.1>

Estos dominios de competencia se han adoptado por diferentes instituciones y organismos en Estados Unidos (ACRP, Association of Clinical Research Professionals; CoAPCRT, Consortium of Academic Programs in Clinical Research; CTSA, Clinical and Translational Science Awards; NBME, National Board of Medical Examiners) como guías para el diseño de programas académicos para investigación, guía para el diseño de entrenamientos y guías para la aprobación de exámenes de certificación de personal.(Silva, 2016)

Hoy en día las exigencias para los investigadores y su equipo son muy altas, y hay una carencia muy grande en la profesionalización del personal que trabaja en un centro de investigación, esto se refleja en que: (Silva, 2016)

- 70% de los sitios de investigación clínica no realizan más de un estudio en su ciclo de vida como “centro de investigación”.
- Menos de la mitad de los sitios cumplen sus metas de enrolamiento y 10% de ellos no enrolan ni un sujeto de investigación.
- Pocos sitios tienen personal entrenado y certificado en investigación clínica
- Se requiere de un monitoreo muy cercano al sitio para la solución de problemas y desviaciones, lo que representa hasta un tercio del costo total del estudio.
- La redundancia, los retrasos, el incumplimiento y una baja calidad suelen ser la norma más que la excepción.
- Los profesionales de investigación suelen percibirse a sí mismos con un bajo nivel de competencia en diferentes rubros de la investigación y también tienen una necesidad muy grande de recibir entrenamiento continuo.

Tabla 1. Nivel de competencia percibido por los principales profesionales ejecutores de estudios clínicos.

Dominio	Rol					
	CRA (n=177)	CRC/RN (n=559)	DM (n=47)	PI/Sbl (n=354)	Regulatory Affairs (n=9)	RM/PM (n=357)
Conceptos científicos y metodología de la investigación	0.4	0.3	0.3	0.8	0.3	0.4
Consideraciones éticas y de seguridad para los participantes	0.7	0.7	0.4	0.8	0.7	0.7
Desarrollo de medicamentos y regulación	0.5	0.4	0.3	0.5	0.5	0.5
Operaciones en estudios clínicos	0.8	0.6	0.4	0.8	0.6	0.7
Gestión de estudios y centros de investigación	0.6	0.5	0.3	0.7	0.4	0.7
Gestión de datos e informática	0.7	0.6	0.7	0.7	0.4	0.6
Liderazgo y profesionalismo	0.6	0.6	0.4	0.8	0.5	0.7
Comunicación y trabajo en equipo	0.6	0.6	0.5	0.8	0.5	0.6

Los Profesionales de Investigación que perciben un nivel de competencia adecuado para realizar actividades relacionadas con la investigación clínica se autoevalúan con valores mayores de 0.6 a 1 y aquellos que se perciben incompetentes tienen valores menores a 0.6.

CRA. Monitor; CRC/RN, Clinical Research Coordinator/ Research Nurse; PI/CoPI, Principal Investigator/Co-Investigator; RA/PM, Research Administrator/Project Manager; DM, Data Management Professional.

Fuente: Silva. H. en representación de Jointtt Task Force Clinical Trials Competence, U.S.A. en Segundo Congreso Nacional en Investigación Clínica, APEIC. Ciudad de México, 19-20 de Mayo, 2016.

Tabla 2. Percepción de la necesidad de entrenamiento para los principales profesionales ejecutores de estudios clínicos.

Dominio	Need for training (%yes)			
	PI	CRA	CRC	RM
Conceptos científicos y metodología de la investigación	61	57	48	44
Consideraciones éticas y de seguridad para los participantes	51	52	48	44
Desarrollo de medicamentos y regulación	58	58	50	38
Operaciones en estudios clínicos	53	52	45	36
Gestión de estudios y centros de investigación	62	57	56	48
Gestión de datos e informática	60	53	45	36
Liderazgo y profesionalismo	62	62	55	52
Comunicación y trabajo en equipo	57	57	48	45

El porcentaje simboliza la proporción de profesionales que necesita entrenamiento. PI, Principal Investigator; CRA. Monitor; CRC, Clinical Research Coordinator

Fuente: Silva. H. en representación de Jointtt Task Force Clinical Trials Competence, U.S.A. en Segundo Congreso Nacional en Investigación Clínica, APEIC. Ciudad de México, 19-20 de Mayo, 2016

Usualmente los miembros del equipo de investigación aprenden a ejecutar los protocolos y a tener colaboración con la industrias a través de la práctica y la experiencia, de entrenamiento continuo impartido por el patrocinador, y los cursos, diplomados y actualizaciones que busquen por cuenta propia los miembros del equipo, de manera que después de muchos errores y varios años de experiencia se van formando buenos equipos de trabajo en los centros de investigación.

Se busca generar ventajas competitivas al construir un entrenamiento basado en el perfil de competencias para los profesionales de la investigación y con apego a las Buenas Prácticas Clínicas que permita el desarrollo de Centros de Excelencia.

IV.- Descripción del proyecto

Dentro de la plataforma con dominio web <http://54.212.194.134/> se colocará el “Entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas bajo el modelo de Centros de Excelencia” dirigido exclusivamente al equipo de trabajo de los Centros de Investigación que colaboren con un protocolo patrocinado por Novartis.

Será un curso de formación en Buenas Prácticas Clínicas (GCP, Good Clinical Practices) con el fin de mejorar el desempeño del personal dentro de un centro de investigación y cumplir con la regulación nacional y los lineamientos internacionales vigentes. Al terminar los módulos de entrenamiento se expedirá un diploma para contar con la evidencia que han completado con éxito el curso.

Dentro de los servicios que se ofrecen, se notificarán eventos, e información técnica, ética y legal enfocada a Investigación clínicas así como vínculos a páginas de interés y el contacto con asesores expertos que puedan facilitar la comprensión de cada módulo de trabajo.

V.- Metodología para el diseño, arquitectura, planeación y liberación del curso

Figura 5. Proceso general para el diseño, planeación y liberación del curso.

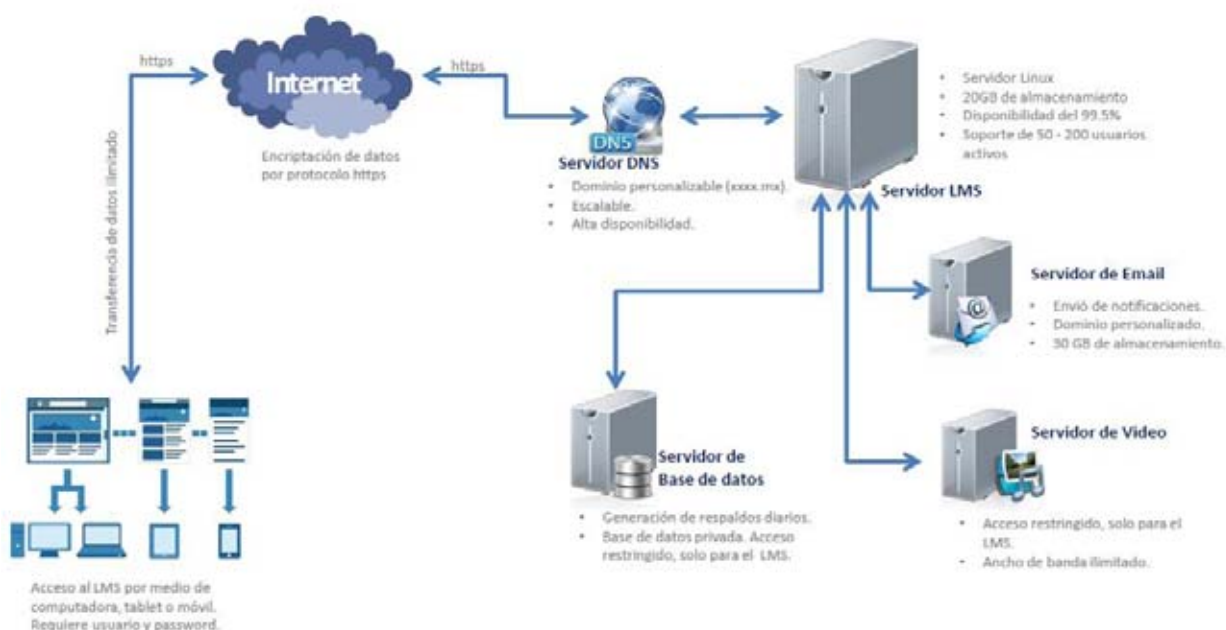


Fuente: Elaboración propia

- 1) El usuario accede al LMS por medio de una dirección web personalizada (requiere usuario y contraseña).
- 2) La información viaja a través de internet de manera segura (protocolo https).
- 3) El servidor LMS se encargara de :
 - Control de acceso (tutores y alumnos).

- Administrar contenido (cursos, lecciones, exámenes, etc.) por medio de la base de datos.
- Gestión de contenido audiovisual por medio del servidor de video.
- Seguimiento del proceso de aprendizaje.
- Generación de informes.
- Envío de notificaciones (por medio del servidor de correo).

Figura 6. Arquitectura LMS (@Chamilo) para el curso en BPC



Fuente: Oscar Jimenez Zavala

El proceso de integración del contenido por módulo a la plataforma involucra:

- 1) Diseño de Plantilla (maquetación, colores y tipografía).
- 2) Agregar el material proporcionado a la plataforma LMS (Transformar a objetos pedagógicos):

- Documentos
- Imágenes.
- Vídeos.
- Evaluaciones

Figura 7. Proceso de integración



Fuente: Oscar Jimenez Zavala

VI.- Objetivo general del curso

- Incrementar el número de centros de Investigación Clínica en México impulsando el desarrollo de competencias del personal

VII.- Objetivos particulares del curso

- Incentivar a los profesionales en la investigación clínica a ampliar y mantener el conocimiento en los diferentes procesos, normativas, nuevas moléculas y en general con todas las actividades relacionadas con estudios clínicos y de esa manera asegurar el desarrollo de la investigación clínica con alto grado de calidad y protección a los individuos.
- Promover el entrenamiento continuo como una herramienta cinética que ayude a mantener un nivel académico adecuado en la investigación clínica de México y consecuentemente el incremento de inversión en el país.

VIII.- Requisitos de ingreso

Este programa va dirigido a todos los Investigadores, Subinvestigadores, Coordinadores y demás miembros del equipo en los Centros de Investigación que participen en un protocolo patrocinado por Novartis.

IX.- Requisitos de egreso

- ✓ Haber aprobado todos los módulos con una calificación mínima de 8.0
- ✓ La asistencia al 80% de las videoconferencias
- ✓ Trabajo Final “Centros de Excelencia”

X.- Metodologías de trabajo durante la ejecución del curso

- Envío de notificaciones a los participantes, al inicio y término de cada módulo.
- Se realizará una autoevaluación cualitativa en los dominios de competencia en investigación al inicio y al final del entrenamiento, lectura y revisiones bibliográficas (individuales) la realización de un proyecto final (en equipo) y habrá talleres grupales que se realizarán a través de diferentes sesiones de chat con videoconferencia.
- Cada módulo consta de objetivos, lecturas obligatorias y complementarias, actividades opcionales para reforzar el conocimiento, evaluación final y talleres.
- Cada equipo es responsable de enviar su proyecto vía e-mail en la fecha programada.
- Durante los talleres se resolverán dudas específicas a los diferentes módulos del curso.

- Las videoconferencias/chats se realizarán de acuerdo a la agenda.
- Se generará automáticamente un certificado electrónico al haber aprobado y completado cada módulo
- El trabajo final “Centros de Excelencia” debe ser colocado en la plataforma para su revisión y evaluación.

El módulo siete “Centros de Excelencia” es la parte práctica del curso; el objetivo es analizar el status de cada centro de investigación y establecer/mejorar al menos cinco procesos que permitan la mejora del centro mediante la aplicación de los conocimientos adquiridos a través del trabajo final el cuál consistirá en la entrega de 5 Procedimientos Normalizados de Operación (PNO’s) que debe establecer/mejorar el Centro de Investigación pueden ser seleccionados de entre los 15 que evalúa COFEPRIS durante las inspecciones, los cuales son enlistados en el Acta de Verificación y son:

- 1) PNO para dar seguimiento al protocolo autorizado
- 2) PNO’s donde se establezcan los roles y responsabilidades del personal participante en el protocolo (patrocinador, monitor, comité de ética e investigación, laboratorio de análisis clínicos, investigador principal, coordinadores, personal de enfermería, personal administrativo)
- 3) PNO para seleccionar al personal que integra el grupo participante en el estudio
- 4) PNO que defina cómo se realizará el entrenamiento del personal
- 5) PNO para el reclutamiento de sujetos que incluya los criterios de inclusión y exclusión

- 6) PNO donde se especifiquen: el manejo, la identificación, almacenamiento temporal, recolección, transporte externo y disposición final de los Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos (RPBI's)
- 7) PNO para el reporte de eventos adversos de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2002
- 8) PNO donde se establezca como manejan los conflictos de interés entre el patrocinador, centro de investigación, el personal participante y el investigador principal
- 9) PNO de transporte de muestras biológicas que considere el tipo de contenedor y registros de condiciones del transporte
- 10) PNO para el manejo de medicamento
- 11) PNO para el destino final de los medicamentos caducos
- 12) PNO y registros de cómo llevan a cabo el proceso de consentimiento informado, si este es personalizado, grupal y quién es el responsable de aplicarlo
- 13) Escribir un PNO y/o políticas donde se establezca como se maneja la confidencialidad
- 14) PNO para preparar visitas de monitoreo
- 15) Describir el sistema que utilice el sitio para asegurar la emisión, revisión, aprobación, difusión y actualización de los PNO's

XI.- Formas de evaluación

Asistencia mínima (videoconferencias, chat)	10%
Evaluaciones parciales	45%
Trabajo final “Centros de Excelencia”	45%

XII.- Descripción de instalaciones donde se realiza

- Cada participante podrá ingresar a través de un equipo de cómputo, tableta o móvil a <http://54.212.194.134/>
- En la plataforma los alumnos revisarán el contenido del entrenamiento y material adicional.
- En la plataforma se colocarán las videoconferencias y contestarán sus evaluaciones.
- Las salas de chat con videoconferencia se realizarán vía Skype
- Los participantes recibirán una invitación de cada una de las salas de chat vía correo electrónico.
- Las salas de chat se realizarán para resolver dudas generales y propiciar discusión de los temas revisados y se contará con la presencia de asesores expertos como expositores.

- Para ingresar a las salas de chat es necesario descargar e instalar el programa/aplicación de @Skype Business o abrir la liga a través del @Internet Explorer.

XIII.- Duración total y por módulo

La ejecución de todo el curso requiere de la inversión 100 horas distribuidas en 25 semanas. Se recomienda estudiar 4 horas a la semana.

Figura 8. Cronograma del curso

Actividades	Semanas																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Módulo 1. Proceso de I&D	■	■	■	■																					
Módulo 2. Metodología y bioestadística					■	■	■	■	■	■															
Módulo 3. Consideraciones bioéticas											■	■	■	■											
Módulo 4. Regulación															■	■	■	■	■						
Módulo 5. GCP																				■	■				
Módulo 6. Monitoreo																					■	■			
Módulo 7. Centros de Excelencia																							■	■	■

Fuente: Elaboración propia

XIV. Contenido de la plataforma

Se tienen planeados siete módulos de trabajo, sin embargo este proyecto de grado sólo hace mención a los primeros cuatro módulos que se encuentran terminados y en proceso de integración a la plataforma. Los talleres semanales se están construyendo con expertos, aún no están terminados y tampoco se incluyen en esta tesina. (Anexo 1. Listado de talleres)

A continuación se presentarán los objetivos y un resumen de los primeros cuatro módulos.

Módulo 1. Proceso de investigación y desarrollo de un medicamento innovador

Objetivos

- Analizar y conocer el desarrollo de medicamentos innovadores que permitan el tratamiento de enfermedades de alto impacto en la salud pública de nuestro país.
- Conocer y atender el complejo proceso de desarrollo de un medicamento desde su estadio preclínico hasta su disponibilidad comercial.
- Analizar las tendencias globales de I&D con la epidemiología de enfermedades en el mundo.
- Valorar el impacto de las evidencias recopiladas durante la ejecución de un estudio clínico en el proceso de I&D
- Evidenciar el sustento científico y legal que posee el diseño de un Protocolo de Investigación
- Entender la necesidad de utilizar el Manual del investigador (*Investigator Brochure*) como una herramienta para conocer completamente el producto farmacéutico en investigación.
- Incentivar a los miembros del equipo de investigación a conocer profundamente la molécula en investigación, justificar y discriminar las actividades que se realizan cotidianamente en el centro de investigación que impactan en el perfil de seguridad y eficacia del medicamento.

- Priorizar los factores que impactan la estabilidad del medicamento, resaltar la importancia de un manejo adecuado del producto.
- Situar en la línea temporal del proceso de I&D al protocolo de trabajo, demostrar la importancia del cumplir con los tiempos establecidos sujetándose a la regulación local y lineamientos internacionales para comercializar un producto.

Temario

- 1) Generalidades
 - 1.1 Definiciones básicas
 - 1.2 Clasificación de medicamentos en México
 - 1.3 Las proteínas como dianas farmacológicas
- 2) Desarrollo histórico de la farmacología y ciencias relacionadas
 - 2.1 Farmacogenética y Farmacogenómica
 - 2.2 Biofármacos
 - 2.2.1 Diseño de biofármacos
 - 2.2.2 Vectores de expresión
 - 2.2.3 Sistemas de expresión
 - 2.2.4 Producción de biofármacos
- 3) Proceso general de I&D
- 4) Descubrimiento
 - 4.1 Diseño basado en fenotipo
 - 4.2 Diseño dirigido y estudios *in silico*
- 5) Estudios preclínicos
- 6) Control de Calidad para un medicamento
- 7) Desarrollo de formulaciones, selección de la vía de administración y forma farmacéutica.
- 8) Propiedad Industrial: Patentes
- 9) Estudios clínicos
 - 9.1 Los 13 principios de ICH GCP
- 10) Comercialización

Resumen

Este es un módulo introductorio al curso, busca motivar al personal brindándole información actualizada de las nuevas tendencias para el desarrollo de medicamentos, se puso un especial interés en resaltar algunas consideraciones para medicamentos biotecnológicos.

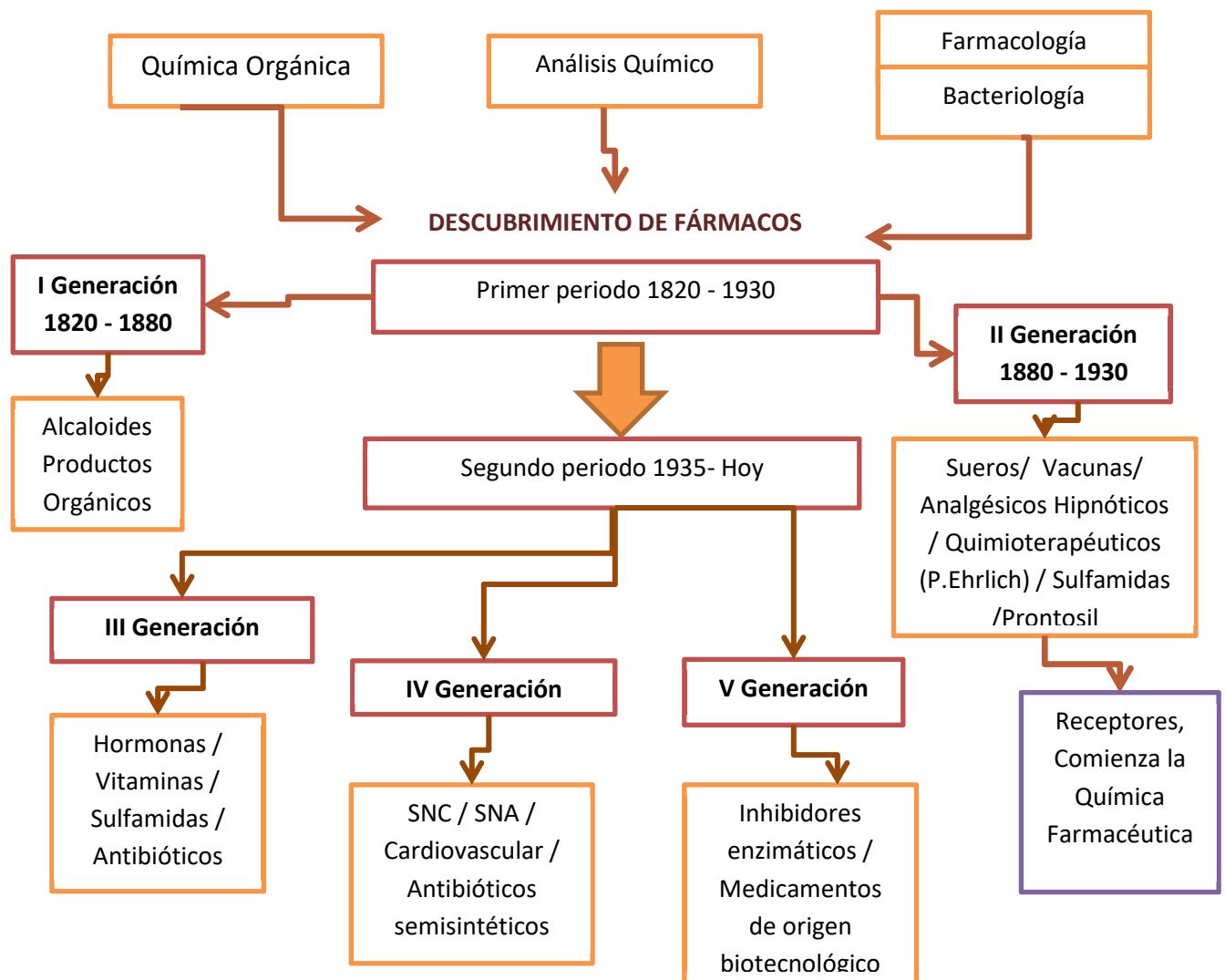
Al iniciar este capítulo, los participantes comenzarán a encontrar diferencias entre los términos fármaco, productos biológicos, materiales, materias primas y medicamentos; también se revisarán las clasificaciones de los medicamentos establecidos en la Ley General de Salud, de acuerdo con la forma de preparación, naturaleza y como la venta y suministro al público.

Una vez que se clarifican los conceptos básicos, se inicia una exploración a las dianas farmacológicas, haciendo especial hincapié en las proteínas para explicar cómo el análisis de las características estructurales y la presencia de ciertos grupos funcionales permiten entender las relaciones que se pueden establecer entre distintas partes de la misma proteína o entre la proteína y otras moléculas sin importar que la proteína se clasifique como enzima, proteína mensajera, componente estructural, proteínas para el transporte y almacenaje o de reconocimiento.

El breve repaso a las dianas farmacológicas y a la estructura de proteínas cobra sentido cuando se comienza a revisar la evolución histórica de la farmacología. La farmacología moderna se define por su objetivo (comprender lo que los fármacos hacen a los organismos vivos y, muy especialmente, cómo se

puede aprovechar su efecto para tratar las enfermedades) ya que al igual que sucede con las demás disciplinas biomédicas (Rang, 2008) es una ciencia que actualmente se encuentra íntimamente relacionada con otras disciplinas biomédicas destacadas y que evolucionó de la terapéutica con pócimas mágicas hasta el desarrollo de sofisticados medicamentos biotecnológicos e inhibidores enzimáticos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, por virus, y cáncer.

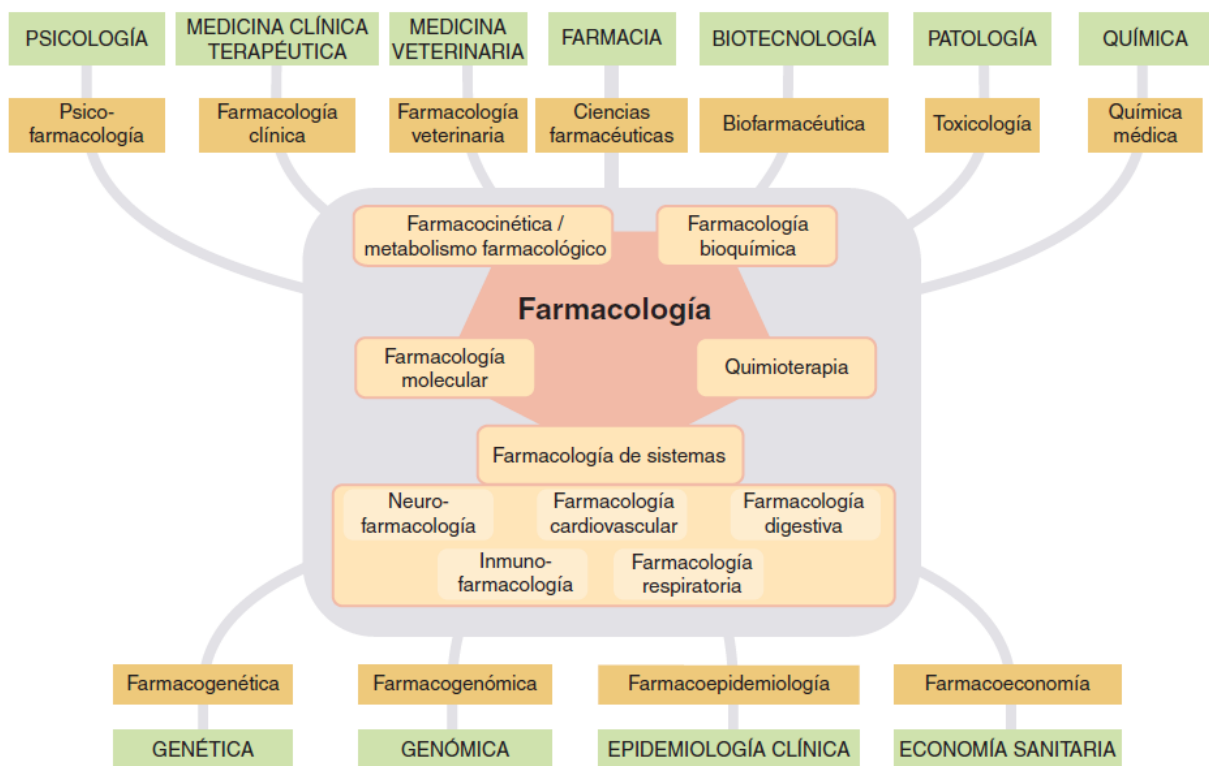
Figura 9. Periodos de descubrimiento de fármacos y ejemplos representativos



Fuente: Raviña Rubira, E. (2008). Medicamentos: un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos. Compostela, España: Universidad de Santiago de Compostela.

Ya que la farmacología no tiene unos límites claramente definidos ni constantes y poco a poco han surgido nuevas áreas que permiten estudiar nuevos mecanismos de acción y brindan nuevas oportunidades terapéuticas al paciente; era importante hablar sobre la farmacogenética, farmacogenómica y la biotecnología.

Figura 10. La farmacología actual con sus distintas subdivisiones.

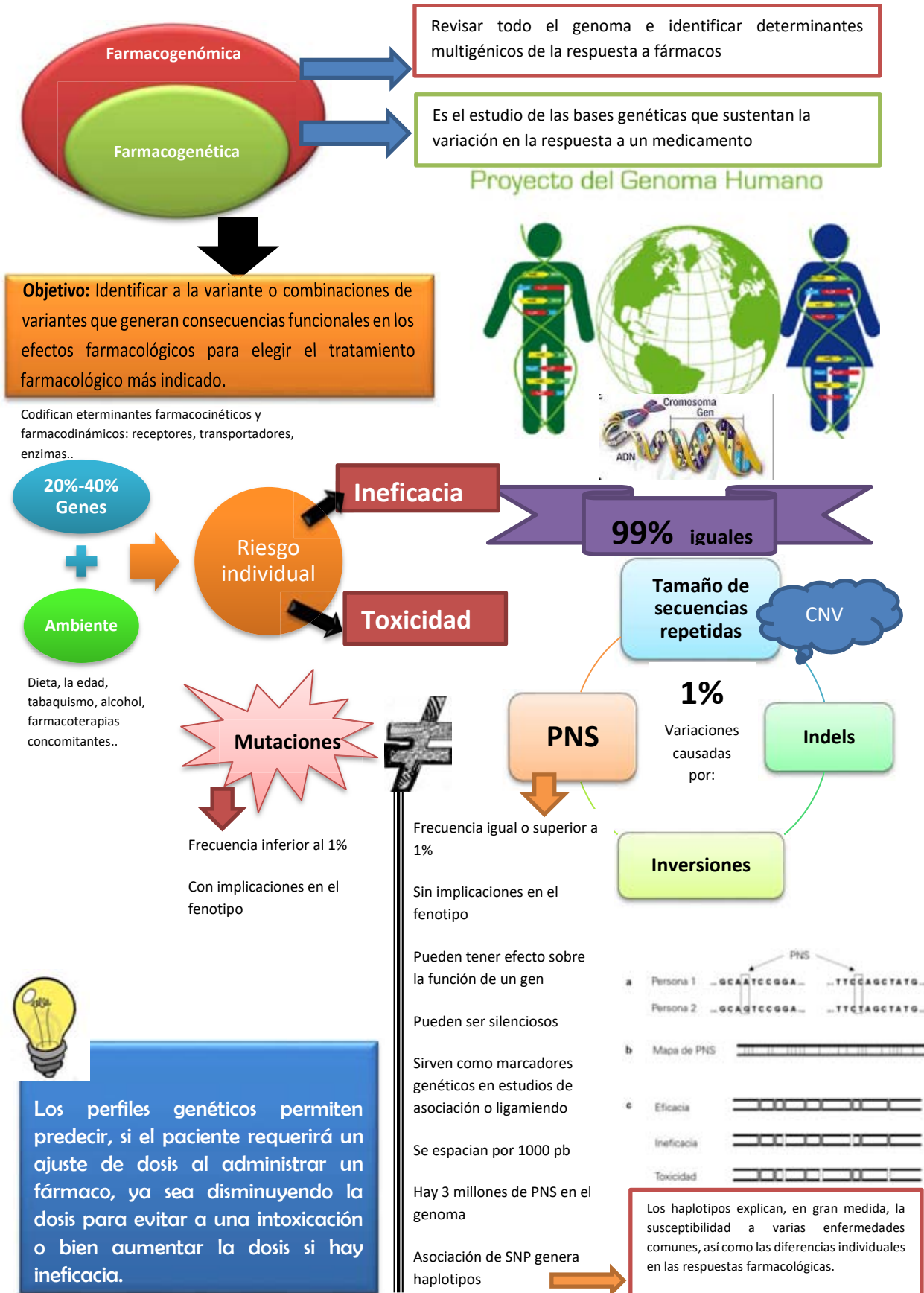


Las disciplinas intermedias (recuadros color marrón) conectan a la farmacología con otras disciplinas biomédicas destacadas (cuadros verdes)

Fuente: Rang & Dale. (2008) *Farmacología* (6a Edición) Barcelona, España: Elsevier

Actualmente una gran cantidad de estudios clínicos incluyen un estudio farmacogenético para determinar si el medicamento tendrá o no un efecto terapéutico benéfico para las diferentes poblaciones.

Figura 11. Resumen de los conceptos básicos de farmacogenética y farmacogenómica.



El ADN es prácticamente idéntico en todos los individuos, la diferencia entre los genomas humanos individuales es de 1%, causado por variaciones genéticas, como los polimorfismos de un solo nucleótido (PNS), inserciones/deleciones (indels), inversiones y la repetición de secuencias génicas de gran tamaño (CNV)

CNV /copy number variation/ variaciones en el número de copias: abarcan grandes segmentos de DNA genómico que incluye duplicaciones génicas (replicación de un gen de línea germinativa, heredada por transmisión estable que origina mayor expresión y actividad de proteínas); deleciones génicas que anulan totalmente la producción de proteínas o inversiones de genes que pueden interrumpir la función de ellos mismos.

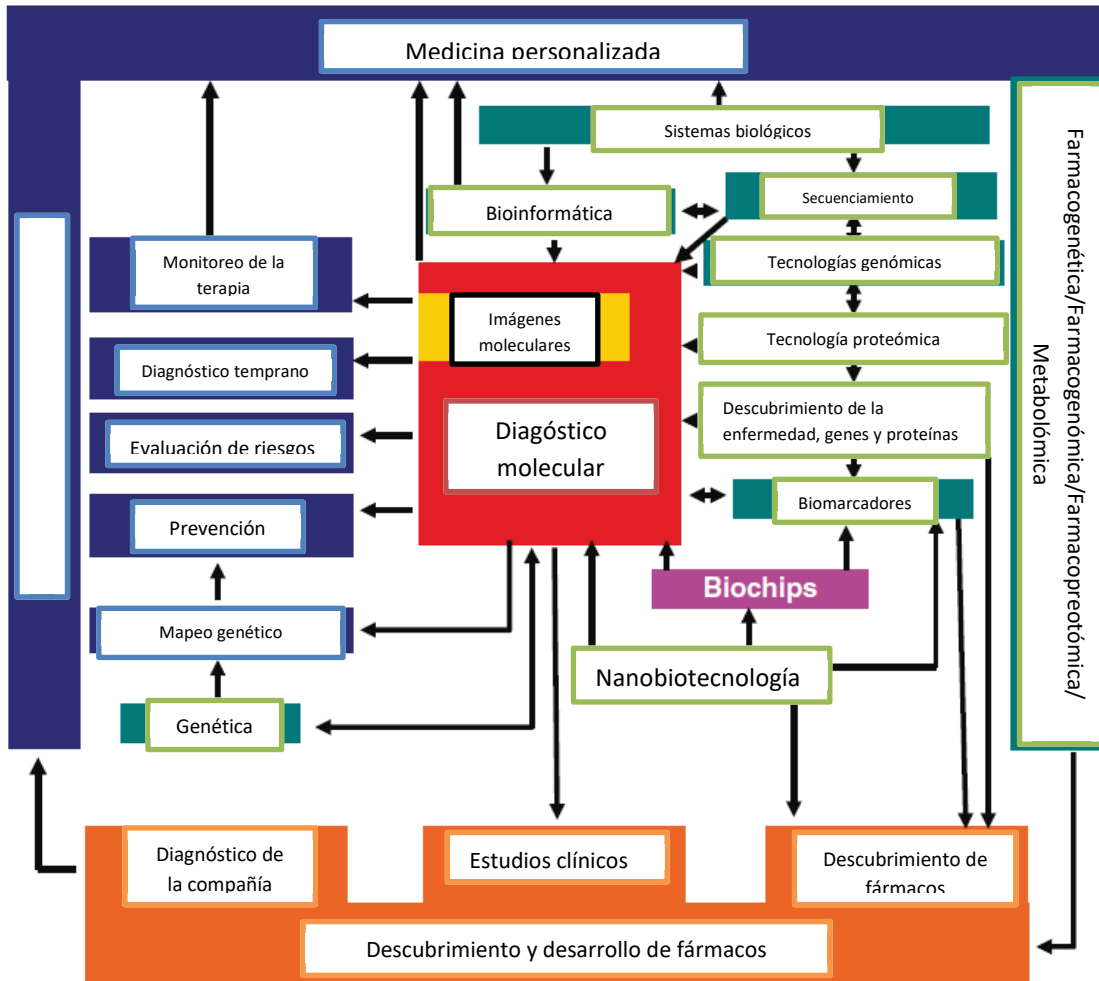
Fuente: Elaboración propia

La farmacogenética es una de las ciencias auxiliares que brindan evidencias para el desarrollo de la medicina personalizada. La medicina personalizada cobró una mayor importancia cuando en 2006 el presidente Barack Obama de los E.U.A. presentó al Senado el proyecto de ley titulado “Genomics and Personalized Medicine Act of 2006”. La medicina personalizada se refiere a la integración de los avances biotecnológicos en las ciencias médicas para el desarrollo de nuevos medicamentos y técnicas diagnósticas que contribuyan a la mejora de la atención médica y se utiliza para buscar una solución los siguientes problemas:

- Las variaciones genéticas entre individuos conducen a diferencias en la respuesta a los fármacos
- Alto porcentaje de falta de eficacia de algunos medicamentos
- Alta incidencia de efectos adversos a los fármacos
- La medicina basada en la evidencia apoya una aplicación normalizada de la terapia que no toma en cuenta las variaciones de la respuesta en pacientes individuales

- Los ensayos clínicos están orientados a tomar la información estadística sobre la población general de pacientes y su aplicación a la persona

Figura 12. Relación de la medicina personalizada con otras tecnologías.



Fuente: Jain 2009

Recientemente se ha introducido un concepto mucho más amplio que la medicina personalizada y es: la medicina precisa (Precision Medicine). Este concepto se ha acuñado (al igual que la medicina personalizada) a través de una iniciativa presidencial en U.S.A. en Enero de 2015 a con la cual Barack Obama brinda un enfoque innovador donde la medicina debe considerar las variaciones

individuales en los genes, el ambiente y el estilo de vida de cada paciente para tratar de manera integral y eficiente las enfermedades que atañen a la población.

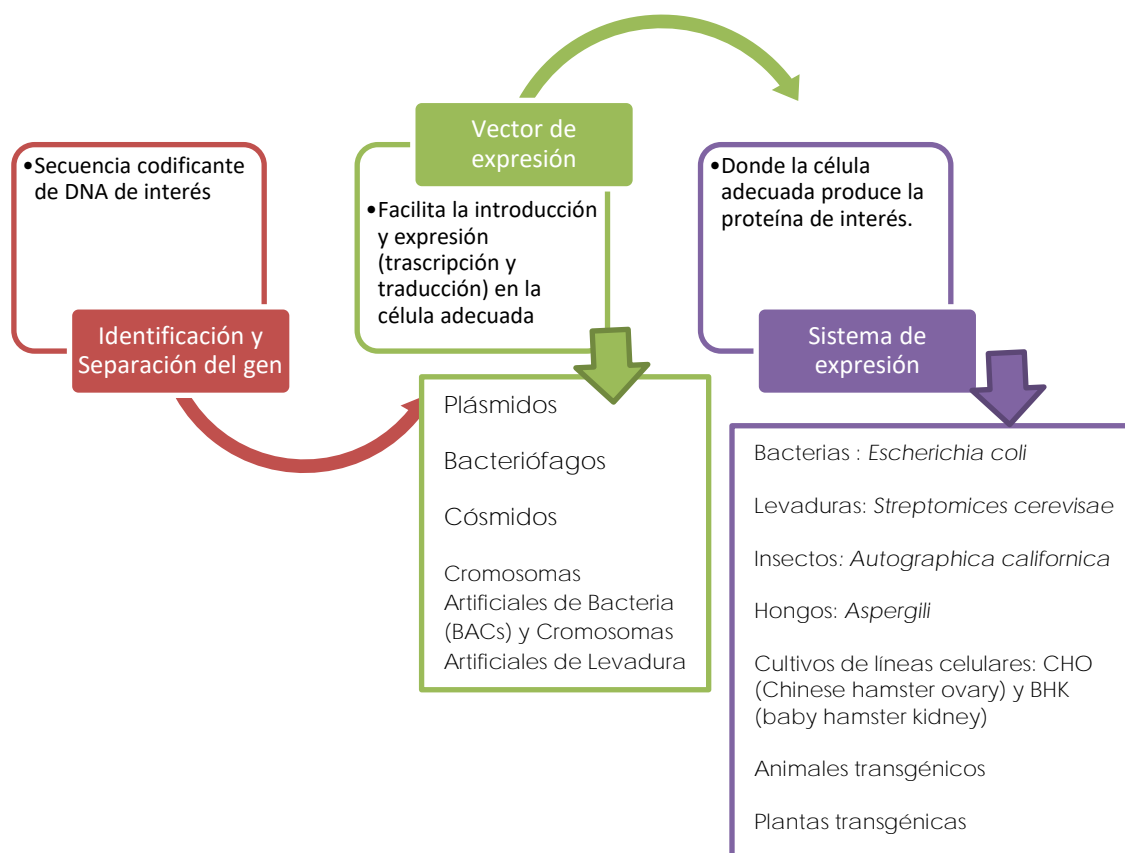
Con la constante revolución de la atención médica a la precisión, la farmacología en conjunto con la biotecnología ha dado origen a los biofármacos, agentes terapéuticos en forma de anticuerpos, enzimas y distintas proteínas reguladoras, como hormonas, factores de crecimiento y citocinas que suelen obtenerse por ingeniería genética y no por síntesis química y funcionan a través de los mismos principios farmacológicos que los fármacos convencionales. (Murray, 2003)

Todos los sistemas recombinantes son construidos por la introducción de un gen o cDNA que codifica la proteína/péptido de interés en una célula productora que se encuentra bien caracterizada.

La producción de cualquier proteína por medio de la tecnología de rDNA requiere inicialmente la identificación y separación de la secuencia codificante de DNA. Esta secuencia puede ser directamente DNA, pero el mRNA de la proteína de interés también puede servir como punto de partida ya que el mRNA es enzimáticamente transcrito de forma reversa en cDNA (DNA copia)

La fracción requerida del gen/cDNA es normalmente amplificado, secuenciado e introducido en un vector de expresión lo que facilita la introducción y expresión (transcripción y traducción) en la célula apropiada.

Figura 13. Pasos para producir una proteína recombinante

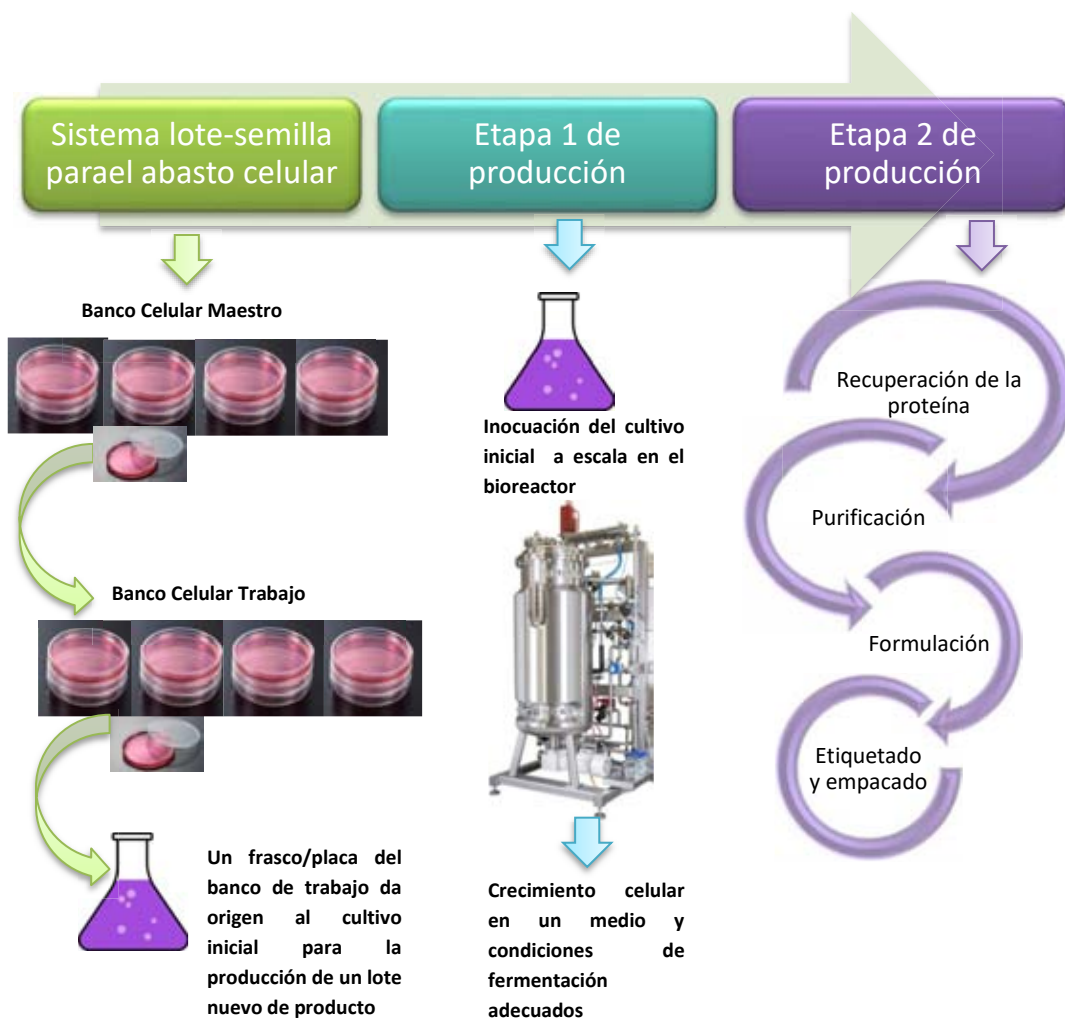


Fuente: Elaboración propia

El uso de vectores de expresión depende del tamaño del fragmento de ADN que se inserta, y todos deben ser capaces de autoreplicarse. Por otra parte existe una gran variedad de sistemas de expresión para la producción adecuada de proteínas biotecnológicas, pero en todos los casos siempre se busca obtener las cantidades suficientes de proteína para que pueda ser utilizada. (Brown, 2002)

A continuación se revisa la producción de biofármacos a través de bancos celulares, los cuales están formados por alícuotas de un cultivo homogéneo y forma el material inicial para la producción de proteínas recombinantes. Los bancos pueden estar formados por bacterias, levaduras, células de insectos o de mamíferos que expresan el producto deseado. (Hernández, 2013)

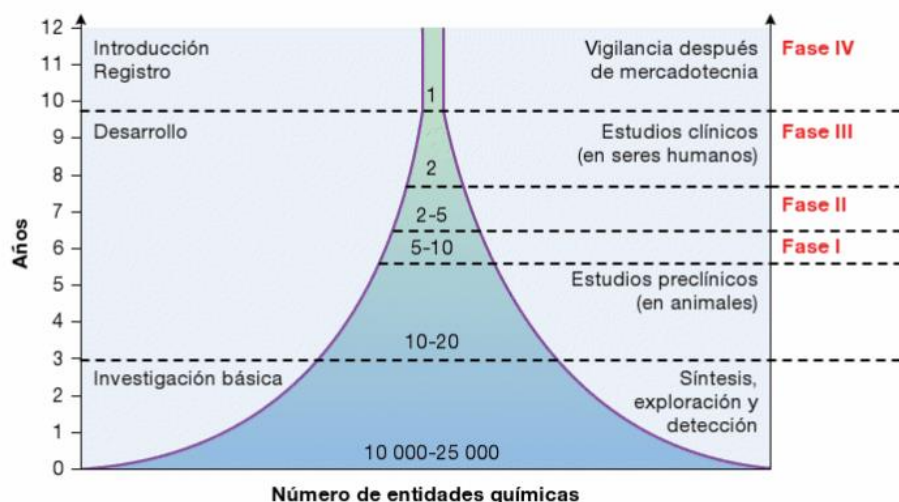
Figura 14. Sistema lote-semilla y etapas de producción de biotecnológicos.



Fuente: Elaboración propia

La revisión del diseño y producción de biotecnológicos, da pie a revisar el proceso de investigación y desarrollo de un medicamento con mayor detalle.

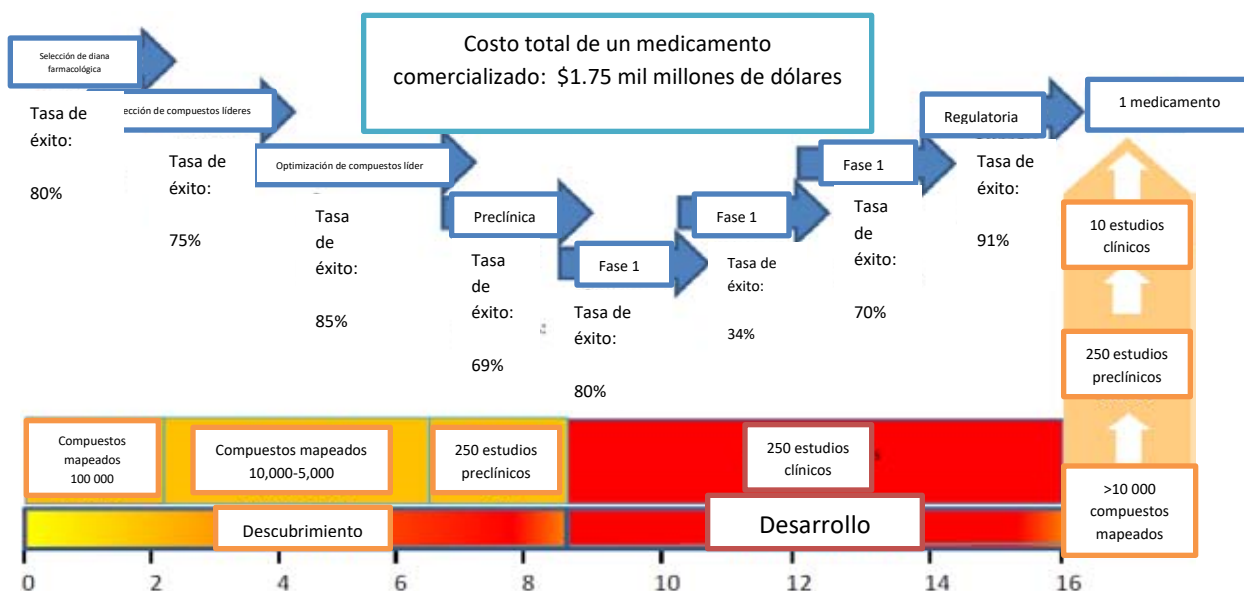
Gráfica 7. **Fases, evolución cronológica y “disminución cuantitativa de entidades químicas” que caracterizan a la invención de nuevos fármacos**



Fuente: Goodman, Luis Stanford. Gilman, Alfred. Et. al. (2015) *Goodman & Gilman : manual de farmacología y terapéutica*. (2ª Edición). D.F., México: Mc Graw – Hill Interamericana

Las estadísticas indican que de 5000 compuestos evaluados en ensayos preclínicos, sólo cinco entrarán ensayos clínicos en humanos, de estos cinco, sólo uno será aprobado para uso humano. Las razones por las que disminuye el número de entidades químicas durante el proceso son múltiples: desde productos que quedan fuera por falta de actividad, hasta otros que siendo muy activos son poco selectivos y producen efectos secundarios no deseados, hasta otros que presentan alta toxicidad, o que son inestables químicamente, o que simplemente son más caros de fabricar. Todas estas razones provocan el que sólo unos pocos candidatos –uno, para cada proceso de desarrollo, en el caso más favorable– pasen a convertirse en fármacos y formulados adecuadamente, pasen a ser medicamentos, que mejoren la salud de muchos pacientes. (Gupta, 2015)

Figura 15. Etapas del descubrimiento y desarrollo de fármacos



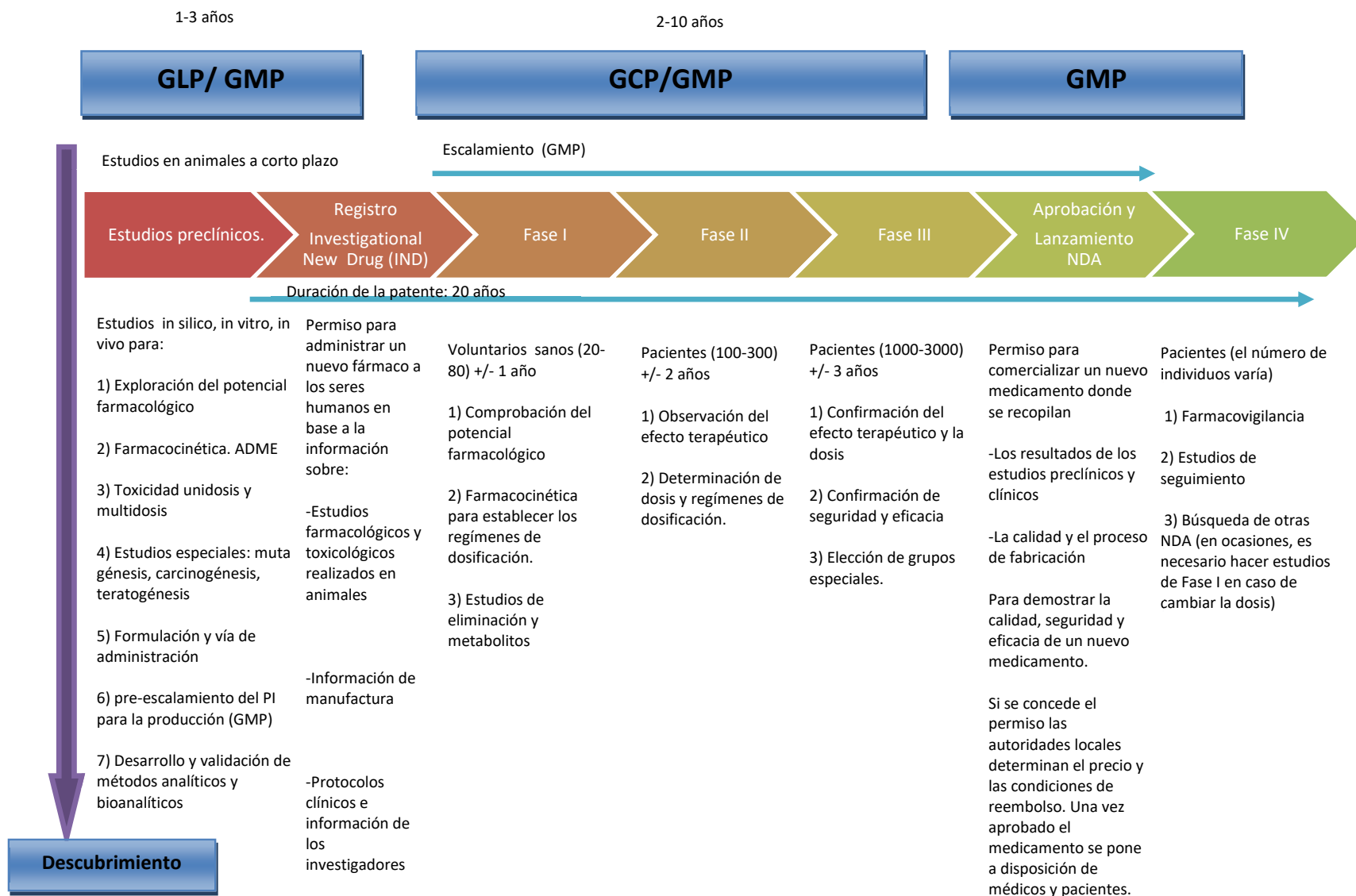
Se muestra la tasa de éxito de cada etapa del proceso. Sólo 1 de cada 24 moléculas seleccionadas en los estudios preclínicos superarán las fases clínicas y se producirá un medicamento para comercializar. El costo de desarrollar un único fármaco también debe tener en cuenta los costos asociados con todos los proyectos que no tienen éxito. El costo total se estimó en 2015 es de \$1.75 mil millones de dólares.

Fuente: Blass, B. (2015). *Basic Principles of Drug Discovery and Development*. Philadelphia, PA. United States of America: Elsevier Inc.

Debido a su complejidad, el descubrimiento y desarrollo de un nuevo medicamento es reconocido como uno de los modelos de negocios más riesgoso en términos financieros. La última estimación coloca el costo promedio I&D en cerca de \$ 1.75 billones de dólares para el desarrollo de cada medicamento nuevo, incluyendo los biofarmacéuticos. Gran parte del costo proviene de fracasos, que representan hasta el 75% del total de los gastos, sin embargo aunque estos fracasos son decepcionantes y costosos, contribuyen al conocimiento del cuerpo y de los procesos involucrados con la enfermedad. (Blass, 2015)

Hasta hace poco, los investigadores se limitaron a estudio de la biología (la función o la estructura de moléculas y células) para estudiar alrededor de 500 proteínas diana o genes. Ahora, con los avances científicos, como el conocimiento de la secuencia del genoma humano, el número de objetivos biológicos disponibles se ha disparado y la producción de biofármacos se incrementó ya que suelen ser medicamentos más selectivos, se requiere una menor dosis para obtener un efecto terapéutico y también hay menos efectos adversos, como consecuencia, los biofarmacéuticos tienen una mayor probabilidad de superar con éxito las fases clínicas I, II y III que representan aproximadamente el 63% de la inversión total. Por eso en los últimos años se han incrementado el número de aprobaciones para la venta de biofármacos, (especialmente los anticuerpos monoclonales) (Rodney, 2013)

Figura 16. Proceso de desarrollo de un fármaco.



Derivados químicos / Macromoléculas

- a) Identificación y validación de blancos terapéuticos
- b) Identificación de compuestos líderes
- c) Diseño y optimización de candidatos

ADME Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción; PI, Principio Activo; GLP Good Laboratory Practices; GCP, Good Clinical Practices; GMP Good Manufacturing Practices.

Fuente: Elaboración propia

El desarrollo preclínico abarca las actividades que vinculen el descubrimiento de fármacos en el laboratorio para inicio de los ensayos clínicos en humanos. Las transiciones entre el descubrimiento y los estudios preclínicos son continuas, ya que los resultados de los estudios preclínicos permiten identificar las moléculas candidatas de un hit, porque se obtiene evidencia sobre la bioactividad, las propiedades físico-químicas que son claves para el desarrollo de la formulación, la crucial capacidad de atravesar las membranas, la estabilidad metabólica así como la apropiada seguridad y eficacia para que la molécula sea administrada en seres humanos.

El descubrimiento es el proceso mediante el cual se encuentran nuevos fármacos potenciales. Esta fase es la más arriesgada –pues ahí terminan el 80% de los proyectos industriales– y es la que tiene una duración menos predecible –entre 2 y 20 años –.

A lo largo de la historia muchos medicamentos fueron descubiertos por mediación del azar (serendipia), donde la observación tuvo un papel crucial (ej. penicilina). Así, sin conocer el origen de las dolencias o el efecto sobre el organismo de los remedios tradicionales, ya se disponía de tratamientos eficaces para diversas patologías. Muchos de estos remedios tradicionales se basaban en productos naturales que, por el método del ensayo y error, habían logrado remediar un mal o enfermedad. Hoy en día sin embargo poco se deja al azar, y el descubrimiento de fármacos, así como su posterior desarrollo, se ha convertido en un proceso largo, complejo y muy estructurado, que además requiere un concienzudo diseño previo.

En la actualidad, a lo largo del camino hacia el desarrollo de nuevos medicamentos, los investigadores tienen que adquirir una comprensión básica de los genomas bacterianos, animales y humanos. Estudian qué genes están involucrados en enfermedades específicas. También se fijan en cómo los productos genéticos (proteínas) contribuyen a la modificación de los procesos celulares que resultan en la iniciación o mantenimiento de una enfermedad.

Los estudios preclínicos de seguridad actuales incluyen cuatro tipos de investigaciones:

- 1) La exploración de los potenciales efectos farmacológicos de un medicamento en los procesos biológicos, (el potencial farmacológica)
- 2) Investigaciones farmacocinéticas del fármaco en especies animales (estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción – ADME-)
Esta información recopilada es utilizada para diseñar protocolos de estudio para la Fase clínica I que se lleva a cabo en seres humanos. Por ejemplo, los estudios preclínicos con animales ayudan a determinar la dosis inicial que será evaluada en el ensayo clínico y ayuda a identificar los criterios de evaluación de seguridad, es decir los signos y síntomas que pueden afectar al paciente y que deben ser monitoreados de cerca durante los ensayos clínicos.
- 3) Las pruebas de toxicológicas unidosis y a dosis repetidas (multidosis);
- 4) Pruebas de toxicidad especial (como mutagenicidad, carcinogenicidad y teratogenicidad)

Gráfica 8. Impacto de las propiedades farmacocinéticas de un medicamento para la ejecución de un estudio clínico.



En 1991, las propiedades farmacocinéticas pobres causaron alrededor de un 39% de fallas durante la ejecución de ensayos clínicos en la industria farmacéutica. Para el año 2000, se había revolucionado el diseño de compuestos con un mayor enfoque en las propiedades fisicoquímicas de los compuestos; como resultado, sólo el 8% de los fracasos clínicos podría atribuirse a las propiedades farmacocinéticas deficientes. FC, Farmacocinética

Fuente: Blass, B. (2015). *Basic Principles of Drug Discovery and Development*. Philadelphia, PA. United States of America: Elsevier Inc.

La idoneidad de un compuesto final para uso farmacéutico requiere el establecimiento de su identidad y pureza, así como el conocimiento de sus propiedades químicas y físicas.

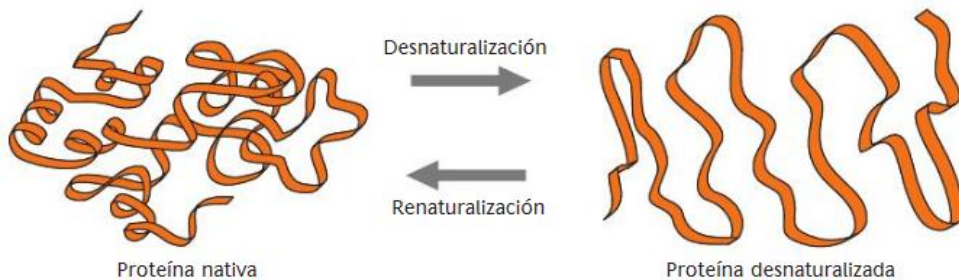
En el artículo 231 LGS. La calidad de las materias primas utilizadas en el proceso de medicamentos y productos biológicos, estará sujeta a la verificación de su identidad, pureza, esterilidad, cuando proceda, inocuidad, potencia, seguridad, estabilidad y cualquier otra prueba que señalen las disposiciones reglamentarias aplicables.

A partir de la fase inicial de descubrimiento de fármacos, los métodos analíticos se encuentran en todo el proceso de desarrollo de fármacos. Estas aplicaciones se

pueden clasificar en dos grandes subdivisiones: análisis farmacéutico y bioanálisis. Análisis farmacéuticos implica la medición de un analito en una muestra o formulación ordenada, mientras que bioanálisis es la cuantificación de un analito en una matriz biológica.

A los medicamentos biotecnológicos se les pueden realizar una batería de análisis para caracterizar y asegurar la estabilidad de las proteínas y evitar su desnaturalización.

Figura 17. Desnaturalización y renaturalización de proteínas.



Las variaciones en el medio (aumento de temperatura, variaciones en el pH, presencia de sales, etc.) alteran las interacciones no covalentes que mantienen la conformación nativa de la proteína produciendo su desnaturalización.

Fuente: Romero M., Carlos., Yáñez C., Esther., Blasco C., Isabel. & García-Hoz J., Carlota. (2015) *Bioquímica conceptos esenciales*. (2ª Edición) Madrid, España: Editorial Panamericana,

Los bioterapéuticos por ser en su mayoría proteínas suelen ser muy delicadas debido a que suelen sufrir inestabilidad tanto física como química. La desnaturalización es el proceso parcial o total de la alteración de la estructura nativa de la proteína, generalmente es la pérdida de su función biológica y/o propiedades específicas de la proteína.

La inestabilidad in vitro puede resultar en la agregación y precipitación del biofármaco durante su manipulación y/o almacenamiento. Los agregados de proteínas (solubles o insolubles) son considerados indeseables debido al potencial de causar reacciones inmunogénicas o efectos adversos en la administración.

Figura 18. Posibles mecanismos de inestabilidad química y física de las proteínas farmacéuticas.



Imagen modificada de Rodney, J. Y., & Gibaldi, M. (2013). *Biotechnology and Pharmaceuticals: Transforming Proteins and Genes into Drugs* (2nd Edition). United States of America: John Wiley & Sons, Inc.

La inestabilidad in vivo puede afectar directamente la interacción del biofármaco con el sustrato o receptor, cambiando las propiedades farmacocinéticas como la depuración o incluso generar inmunogenicidad o citotoxicidad.

Para desarrollar una formulación, se consideran un gran número de parámetros como las propiedades fisicoquímicas específicas de un principio activo, la estabilidad y compatibilidad física y química excipiente-excipiente, excipiente-fármaco, las condiciones físicas y fisiológicas de los pacientes, etc. Todas estas consideraciones influirán en la elección de la ruta de administración y la forma farmacéutica más adecuada.

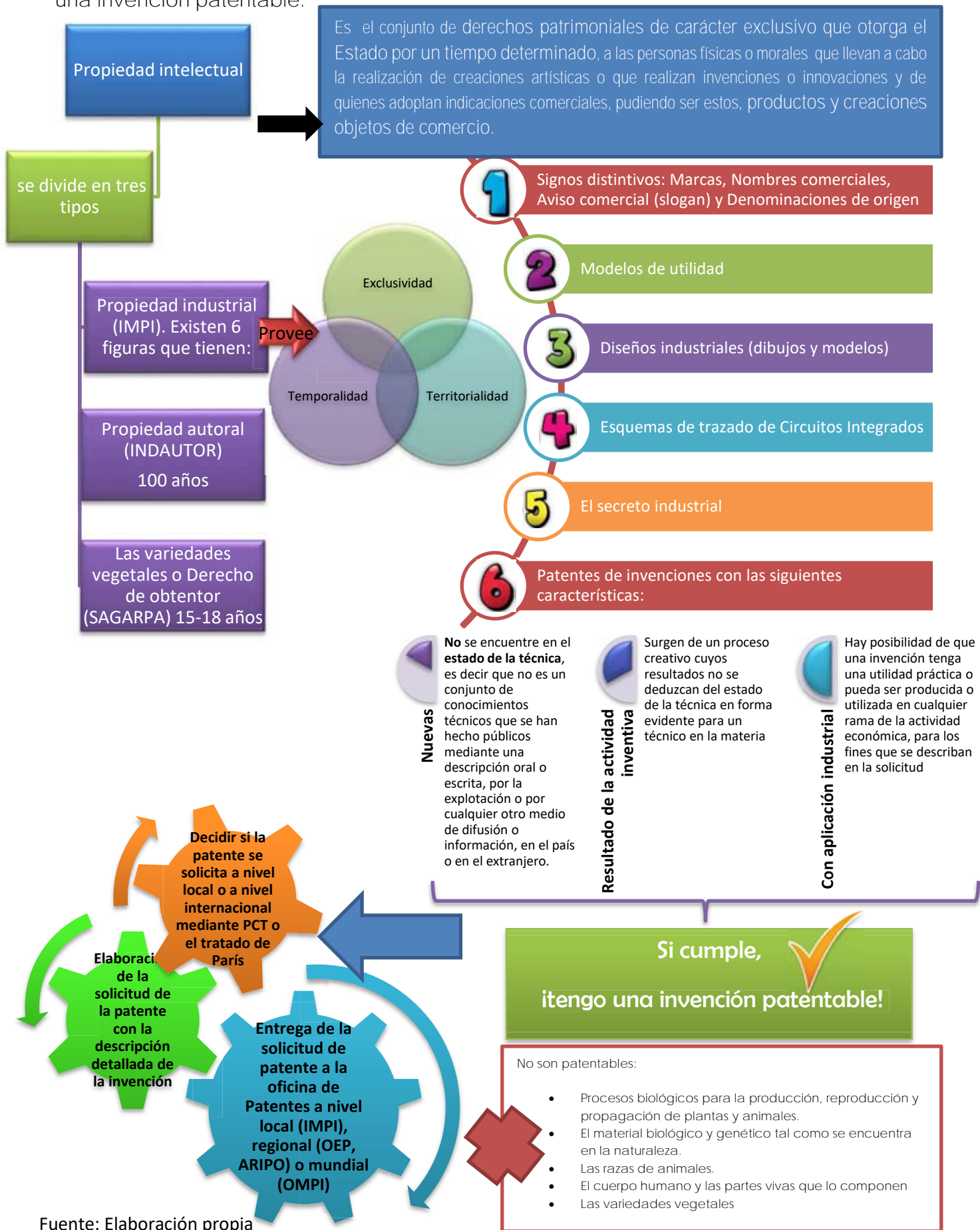
El análisis de la formulación verifica los componentes y dosificación de principios activos y excipientes, evalúa la potencia, determina la estabilidad,

confirma propiedades de disolución, y determina si se ha producido o no una descomposición así como la ausencia o presencia de impurezas producidas por el proceso de formulación. Es importante asegurarse de que las materias primas que se utilizan en todos los estudios sean de pureza conocida y calidad definida, que se ajusten a los requisitos reglamentarios aplicables a la Autoridad Regulatoria.

La formulación tiene como objetivo principal mantener el principio activo durante la caducidad del producto, dirigir la liberación o biodisponibilidad del principio activo y modificar el aspecto organoléptico del medicamento (dependiente de la forma farmacéutica y la vía de administración)

En la actualidad se reconocen dos grandes grupos de formas farmacéuticas: por una parte, las denominadas como convencionales, en las cuales la liberación y disposición del principio activo se realiza a nivel sistémico y, por la otra, las formas farmacéuticas de liberación controlada, en las que mediante la adición de componentes o la implementación de técnicas sofisticadas se logra cambiar el tiempo y lugar de la liberación del principio activo (bajo esta modalidad se reconocen las formas de liberación prolongada, de liberación retardada y de liberación pulsátil) Con base al estado de la materia, tanto las formas farmacéuticas convencionales como las de liberación controlada se clasifican en sólidos, líquidos y otras.

Figura 19. Las patentes como una figura de la propiedad industrial y las características de una invención patentable.



Fuente: Elaboración propia

Durante el proceso de investigación y desarrollo de un nuevo medicamento se pueden obtener diferentes invenciones patentables que pueden incluir una nueva molécula, una composición, una formulación un proceso, una combinación, etc. Es por eso que se incluyó un apartado sobre patentes, propiedad industrial y propiedad intelectual en el curso. (Ver Figura 19)

La industria farmacéutica realiza el registro de patentes antes de iniciar los estudios clínicos como una medida para proteger los datos y evidencias recopiladas durante los estudios preclínicos, ya que al iniciar las etapas clínicas la información sobre la molécula en investigación estará disponible para un gran número de personas y es vulnerable a ser explotada por la competencia. Las compañías farmacéuticas a menudo trabajan en las mismas áreas terapéuticas, si dos farmacéuticas tropezaran con la misma molécula el derecho a obtener la patente o el registro será de aquella que primero presente la solicitud de patente, por lo que la competencia puede ser feroz.

La investigación de medicamentos en farmacología clínica comprende la secuencia de estudios que se llevan a cabo desde que se administran por primera vez al ser humano hasta que se obtienen datos sobre su eficacia, calidad y seguridad terapéutica en grandes grupos de población. Para tal efecto se consideran 4 fases: Fase 1, Fase II, Fase III y Fase IV (Figura 16)

La investigación con seres humanos debe anteponer siempre el bienestar de los sujetos del estudio; es decir, la integridad física y mental de los sujetos que

participan en un estudio clínico. De manera que en la guía ICH E(6) R2 se definen 13 principios para ejecutar estudios en seres humanos:

1) Los estudios clínicos deben conducirse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y que son consistentes con la Buena Práctica Clínica y los requerimientos regulatorios aplicables.

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

3) Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

4) La información no clínica y clínica disponible sobre un producto en investigación deber ser adecuada para apoyar el estudio clínico propuesto.

5) Los estudios clínicos deben ser científicamente sólidos y estar descritos en un protocolo en forma clara y detallada.

6) Un estudio debe conducirse en cumplimiento con el protocolo que recibió previamente la aprobación/opinión favorable del Comité de Ética en Investigación (CEI) / Comité de Investigación (CI).

7) La atención médica proporcionada a los sujetos y las decisiones médicas tomadas en nombre de los sujetos debe ser siempre responsabilidad de un médico calificado o, cuando sea el caso, de un dentista calificado.

8) Cada individuo involucrado en la conducción de un estudio debe ser evaluado por su formación académica, adiestramiento y experiencia para realizar su(s) función(es) respectiva(s).

9) Debe obtenerse el consentimiento de informado voluntario de cada sujeto antes de que este participe en el estudio clínico.

10) Toda la información clínica del estudio debe registrarse, manejarse y guardarse de manera tal que permita su reporte, interpretación y verificación de manera precisa.

11) Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad, de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables.

12) Los productos en investigación deben manufacturarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con la Buena Práctica de Manufactura (BPM). Deben usarse de acuerdo con el protocolo aprobado.

13) Deben implementarse sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto del estudio

Módulo 2. Metodología de la investigación y bioestadística

Objetivos

- Justificar algunos modelos estadísticos para el diseño de experimentos utilizados en base a los cuales se diseña un protocolo.
- Aumentar el potencial crítico de las personas y mejorar la calidad de bibliográfica biomédica y al final, la atención de los pacientes.
- Valorar los métodos estadísticos para calificar la fuerza de los argumentos a favor o en contra de la prueba o tratamiento estadístico.
- Entender por qué diferentes respuestas fisiológicas pueden actuar como variables estadísticas y por ende como evidencia de seguridad y eficacia.
- Identificar el diseño del protocolo clínico en el que se está trabajando.
- Identificar la tendencia sistemática de los factores asociados al diseño o realización de los ensayos clínicos.
- Brindar herramientas para identificar las fuentes potenciales de sesgo asociados con el diseño, realización, análisis y/o la interpretación de resultados de la manera más completa posible, con el fin de minimizar sesgos y maximizar la precisión de los resultados de los ensayos clínicos, debido a que la presencia de sesgo puede comprometer seriamente la capacidad de extraer conclusiones válidas de los ensayos.
- Describir y diferenciar las etapas que involucra el proceso de datos en el ciclo de vida de un estudio clínico

- Capacitar al personal en Buenas Prácticas de Documentación (BPD) para asegurar la obtención de datos y registros altamente confiables que permitan los análisis estadísticos respectivos
- Identificar malas prácticas que impactan en la calidad de la información: Fraude, manipulación de datos y curaduría. La importancia de mantener el cegamiento.
- Conocer los documentos obligatorios con los que debe contarse antes, durante y después de ejecutar un estudio clínico.
- Examinar y argumentar porqué se deben obtener y mantener los documentos que exigen los lineamientos internacionales y la regulación nacional.
- Cierre de bases de datos y reportes finales

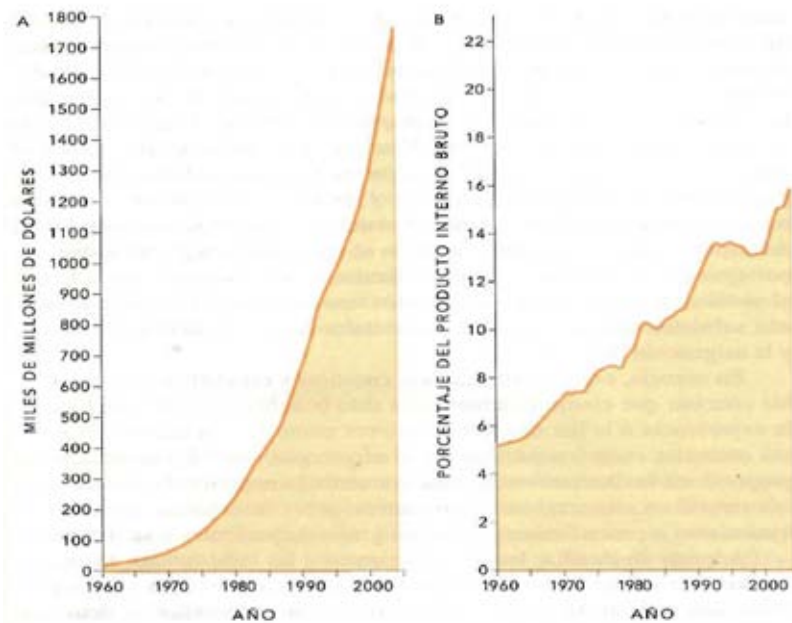
Temario

- 2.1 Introducción a la bioestadística y a la medicina basada en evidencia
- 2.2 Panorama general de la investigación
- 2.3 Planeación y proceso de datos en un estudio clínico
- 2.4 Protocolo de investigación
- 2.5 Diseños de investigación
- 2.6 Ensayo clínico
- 2.7 Identificación de variables, selección de pruebas y técnicas de muestreo
- 2.8 Documentos de un estudio
- 2.9 Preparación de la información: codificación, grabación, ordenamiento y agrupación.
- 2.10.1 Análisis de resultados: Estadística descriptiva
- 2.10.2 Análisis de resultados: Estadística inferencial
- 2.11.1 Análisis numérico no pareado dos grupos: t student
- 2.11.2 Análisis nominal no pareado dos grupos: normal
- 2.11.3 Análisis nominal no pareado tres grupos: Chi cuadrada y tablas de contingencia
- 2.11.4 Análisis no paramétrico basado en rangos para dos grupos: Mann- Whitney
- 2.11.5 Análisis no paramétrico pareado basado en rangos: Wilcoxon
- 2.11.6 Análisis numérico no pareado tres o más grupos: ANOVA
- 2.12 Publicación de resultados

Resumen

Hasta el segundo cuarto del siglo XIX, el tratamiento médico tenía muy pocos efectos positivos sobre la recuperación de los enfermos e incluso sobre la recuperación misma. Tras el descubrimiento de los procedimientos para invertir las deficiencias bioquímicas que causan algunas afecciones y la elaboración de antibióticos fue posible una curación de las personas enfermas. Estos primeros éxitos y el optimismo terapéutico que suscitaron llevaron a los investigadores médicos a la producción de sustancias más potentes para tratar cardiopatías, el cáncer, los trastornos neurológicos y otras anormalidades. Estos éxitos dieron lugar a que la sociedad incrementara los recursos estimados a los servicios médicos. En 2004 se gastaron en Estados Unidos 1.8 billones de dólares (más del 14% del producto interno bruto) en servicios médicos (Stanton, 2005) Además la cantidad absoluta de dinero y la fracción del producto interno bruto destinada al sector médico han crecido con rapidez. Baste decir que ahora decenas de millones de estadounidenses ya no pueden pagar una atención médica y se han incorporado a los crecientes grupos de personas que carecen de seguro médico. En la actualidad, numerosos líderes gubernamentales y financieros observan esta explosión continua con preocupación. Más aún, estos costos amenazan con debilitar los programas gubernamentales populares prolongados en U.S.A. como Medicare, que financia la atención médica para los ancianos y Medicaid que subvenciona los servicios de salud para los pobres. (Glantz, 2005)

Gráfica 9. A) Gasto anual de los servicios médicos en Estados Unidos entre 1960 y 2004. B) Gasto por servicios médicos como porcentaje del producto interno bruto.



Fuente: *Statistical Abstracts of the United States*, 2003. Washington DC: U.S. Department of Commerce, p 10

Con anterioridad se disponía de recursos suficientes para permitir a los médicos y a otros profesionales de la salubridad realizar pruebas, procedimientos y tratamientos casi sin limitaciones. Como resultado, buena parte de lo que ahora se considera una práctica médica propicia se desarrolló sin pruebas sólidas que demostraran en realidad su contribución terapéutica. Además de ser costosas, estas acciones exponen a las personas a fármacos potentes, operaciones u otras intervenciones con efectos colaterales potencialmente peligrosos en los casos en los que el tratamiento no suministra ninguna mejoría.

Con el fin de reducir los costos y los tratamientos innecesarios, se ha establecido un consenso sustentado en la medicina basada en evidencias, en la

cual las pruebas diagnósticas y acciones terapéuticas se limitan a los métodos cuya eficacia está demostrada. En la actualidad, una extensa bibliografía demuestra que el uso eficaz de los medicamentos y otros tipos de terapéuticas mejoran el resultado del paciente y reducen los costos. Además de valorar si la acción tuvo en verdad algún efecto, ahora es esencial mensurar la dimensión de este efecto.

No es posible concluir que cierto tratamiento ha sido benéfico tan sólo con base en la experiencia a la luz de ciertos factores como las variaciones biológicas naturales entre los pacientes y el efecto placebo. La bioestadística proporciona las herramientas para convertir la experiencia clínica y de laboratorio en aseveraciones cuantitativas sobre los efectos que tiene un tratamiento o procedimiento sobre un grupo de pacientes y su magnitud.

Además de estudiar los procedimientos y las terapéuticas, los investigadores examinan la forma en que los médicos, las enfermeras y otros profesionales realizan su trabajo. Por ejemplo, un estudio (Knapp D.E, et al, 1979) demostró que los individuos con pielonefritis sin complicaciones (con infección renal frecuente), que recibieron tratamiento con apego a los principios del *Physicians Desk Reference*, permanecieron hospitalizados un promedio de dos días menos respecto de quienes no se sometieron a un tratamiento adecuado. El costo de la hospitalización es un elemento considerable de los gastos médicos totales, de manera que conviene reducir la estancia hospitalaria siempre y cuando no perjudique la recuperación del paciente.

Por lo tanto, la evidencia obtenida y analizada a partir de los métodos bioestadísticos puede modificar no sólo la manera de ejercer la profesión médica, sino las opciones disponibles del clínico. Para participar de modo inteligente en estas decisiones, es necesario conocer los métodos y modelos bioestadísticos que permitan evaluar la calidad de la evidencia utilizada para apoyar un punto de vista u otro.

En general, los médicos no participan en los debates sobre estas cuestiones cuantitativas, quizá porque parece que los temas parecen demasiado técnicos y en apariencia repercuten muy poco en sus actividades diarias. No obstante, el médico debe ser capaz de realizar observaciones más informadas sobre las aserciones de eficacia médica, para que participe de mejor forma en el debate sobre la asignación eficiente de recursos médicos. En gran parte, estas opiniones se basan en el razonamiento estadístico. (Stanton A. Glantz, 2005)

Investigadores farmacéuticos utilizan las estadísticas para construir los ensayos clínicos de nuevos medicamentos y analizar sus efectos. El uso de procesos estadísticos se ha extendido de tal forma en la investigación farmacéutica, que es extremadamente difícil obtener aprobación en los EE.UU. por parte de la Food and Drug Administration (FDA) sin estudios estadísticos. Durante el proceso de desarrollo clínico de un nuevo fármaco se hace un gran esfuerzo en averiguar cuál es el rango de dosis y la posología en la que se puede demostrar que el fármaco es a la vez seguro y eficaz, en la medida en que la relación riesgo-beneficio es aceptable. También se definen las características de los pacientes que pueden beneficiarse de la droga, y las indicaciones específicas para su uso. Y Aunque la

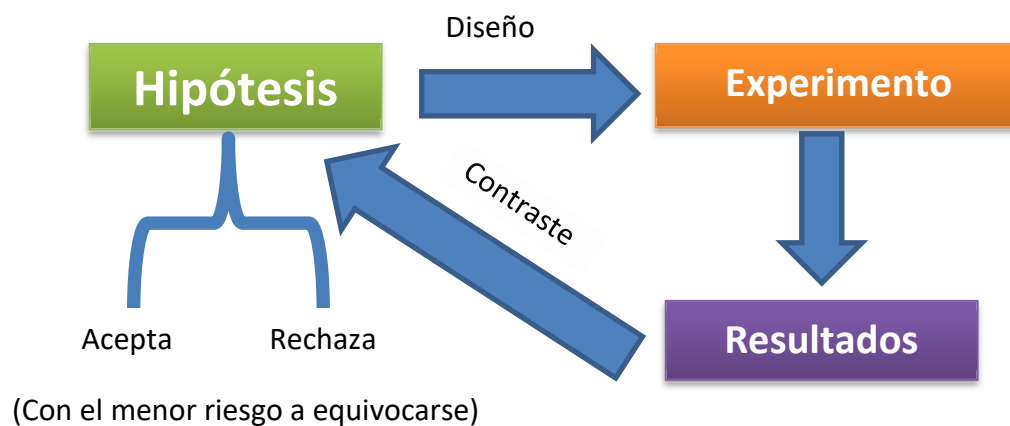
publicación y difusión de los resultados sean los aspectos que tienden a concentrar la mayor parte de la atención tanto de los científicos, la industria y el público en general. Antes, durante y después de un estudio clínico, la documentación y registros de alta calidad, de índole física ó electrónica, es de vital importancia para garantizar la integridad y protección a los sujetos en investigación, así como la confiabilidad de los resultados finales.

. Muchos errores pueden llevar a que los investigadores sostengan que un tratamiento o estudio diagnóstico tienen relevancia estadística cuando en realidad, los datos disponibles no sustentan esa conclusión. Si un médico presupone que se ha comprobado la eficacia de una terapéutica con base en la publicación de una revista acreditada, quizá la utilice entre sus pacientes. Todo procedimiento médico implica cierto riesgo, molestia o costo, de manera que las personas que reciben un tratamiento basado en la publicación de una investigación errónea no mejoran, e incluso pueden empeorar. Por otro lado, los errores también pueden retrasar en forma innecesaria el uso de un tratamiento útil. Los estudios científicos que demuestran la eficacia de las técnicas médicas cobran mayor importancia conforme aumentan los esfuerzos para reducir los costos de la medicina sin sacrificar la calidad.

El objetivo de este módulo no se centra en lograr que los participantes lleguen a dominar los complicados fundamentos matemáticos que subyacen a determinadas técnicas estadísticas, sino en la asimilación de que el análisis de los datos es para confirmar o rechazar una hipótesis, que es el objetivo principal de la investigación. Se guía a los participantes a través del método científico a una

inspección para identificar las maneras científicamente sólidas para llevar a cabo los ensayos y el principal deber de un investigador es asegurar que un estudio se lleve a cabo correctamente, apegándose al protocolo. A menudo, un diseño adecuado favorece la ética en la realización de los estudios además de proporcionar la evidencia necesaria para poner a prueba la hipótesis. Aunque los resultados positivos suelen despertar mayor interés que los negativos, estos últimos tienen la misma importancia para el progreso de la ciencia que los resultados positivos, pues a pesar de que estos datos no permitan que un medicamento llegue a comercializarse, permiten obtener información invaluable para mejorar la comprensión de la enfermedad.

Figura 20. . Metodología de la investigación.

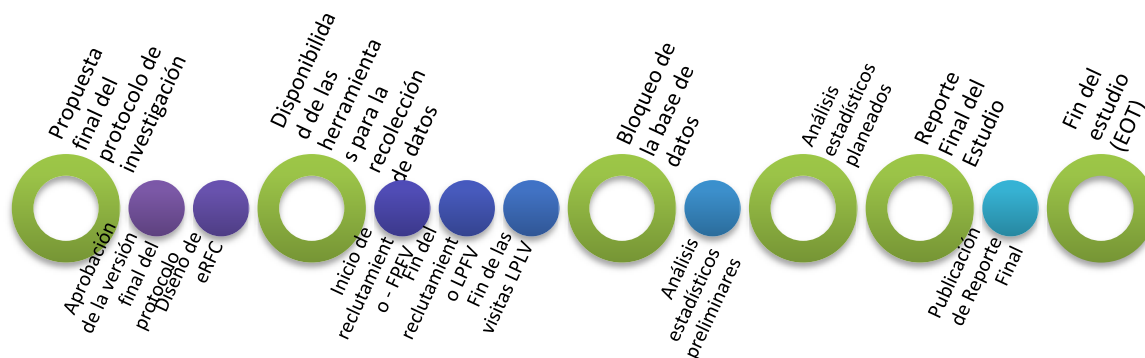


Fuente: Elaboración propia

Por lo tanto, durante el proceso de planeación, lo primero con lo que se trabaja es con el diseño del protocolo: a partir de él se crean las herramientas adecuadas para obtención de datos, como el Formato de Reporte de Casos (CFR). Los datos son depurados y almacenados en una Base de Datos (BD), y la información recopilada en la BD es analizada a través de diferentes técnicas

estadísticas para obtener un resultado, que posteriormente es publicado en el informe final con el que el estudio llega a su término.

Figura 21. Proceso de Datos y Análisis de Datos en un estudio clínico.



Análisis de Datos y Proceso de Datos se han entendido como sinónimos. El Proceso de Datos se define como un *continuum* que empieza en el diseño de la investigación y termina con la interpretación de resultados y su plasmación en un informe. Podría decirse que es el conjunto de pasos por los que atraviesan los datos en una investigación. El Análisis de datos, es una fase del Proceso de datos que revisaremos más adelante. eRFC, Formato de Reporte de Casos electrónico

eRFC, electronic Case Report Form (Formato para el reporte de casos); PPFV, First Patient First Visit, (Primer visita del primer paciente en el estudio); LPFV, Last Patient First Visit (Primer visita del último paciente que ingresa al estudio); LPLV Last Patient Last Visit (Última visita del último paciente que ingresó al estudio) y Final del Estudio, EOT (End Of Trial).

Elaboración propia

Quienes se animen a dedicar un tiempo a la investigación deben ser conscientes de que no es la temática que abordan, sino el procedimiento de adquisición de conocimientos, la metodología, la que define el territorio científico y lo distingue del no científico. Investigar implica el cumplimiento de una serie de normas o reglas.

Dentro de los elementos que deben considerarse para realizar una investigación se encuentran: plantear buenos problemas, pertinentes, socialmente relevantes, diseñar de forma correcta el estudio empírico, utilizar una muestra adecuada y de tamaño suficiente para representar a toda la población, seleccionar

y/o elaborar con esmero las herramientas de recogida de datos, codificarlos, darles soporte informático, depurarlos, someterlos a los análisis estadísticos oportunos y finalmente, interpretarlos. Durante la planeación se debe elegir el mejor diseño para contestar la pregunta de investigación en forma eficiente y poder obtener una respuesta satisfactoria.

Como se deduce de la figura 21, partimos de un enfoque amplio del Proceso de Datos, que nos va a permitir contextualizar el análisis estadístico en el marco de la investigación y las fases del método científico en general. La razón es muy sencilla: llamar la atención de los investigadores sobre el hecho de que el Análisis de Datos es un elemento más de un conjunto que es preciso cuidar en su totalidad.

La calidad de los datos, y por ende, de los resultados y la trascendencia de nuestra investigación, va a depender en buena medida de las decisiones y cuidados que hayamos tomado en momentos previos al análisis estadístico. Usualmente el uso de una muestra de tamaño adecuado, la definición de variables primarias o secundarias de eficacia o seguridad así como el control de posibles sesgos o variables extrañas en la recogida de la información son algunos aspectos fundamentales a los que se les concede mucha menor importancia que el análisis estadístico de los datos, pero tienen un gran impacto en los resultados

Figura 22. Fases del proceso de datos.



Fuente: Rial Barbueta, A., & Varela Mallou, J. (2008). *Estadística práctica para la investigación en ciencias de la salud* (1a edición). Coruña, España: Netbiblo, S.L.

Una investigación clínica se lleva a cabo a través de un protocolo de investigación, que es un documento escrito por un investigador, en que se describe de forma detallada y con toda claridad el propósito y la forma de conducir la investigación. Las razones principales por las que se escribe un protocolo de investigación son: para responder una pregunta de investigación y obtener conocimiento; para obtener datos confiables y reproducibles; y para evaluar nuevos procedimientos, fármacos o tratamientos. Otras razones pueden ser menos ambiciosas, como replicar o adaptar datos existentes en la literatura, comprobar procedimientos, organizar un equipo de trabajo, sistematizar la forma de obtener y

procesar información, solicitar financiamiento y cumplir con los requisitos y las aprobaciones de los comités científicos y éticos para investigaciones.

Tabla 3. Ejemplo de los elementos de un protocolo de investigación.

Presentación

- Título: preciso, claro y conciso
- Institución o instituciones, servicio o unidad donde se realiza
- Financiamiento: descripción detallada de la institución o industria
- Investigadores: identificación plena, con nombre, cargo, título, datos de localización.
- Identificación interna: día y versión
- Autorización interna (p. ej. Jefe de servicio de un hospital)
- Número de identificación (asignado por el hospital, la industria o institución)

Resumen: escrito en formato libre con las siguientes características

- Ideas centrales claras y concisas
- Sintético
- Identificación de objetivo y metodología
- Descripción de los sujetos y sus características
- Descripción de la naturaleza del problema a investigar y la forma como se soluciona con el protocolo propuesto
- Escrito por el investigador (no por el patrocinador)
- Extensión aproximada de 1500 caracteres
- Palabras clave

Desarrollo

- Antecedentes
- Hipótesis
- Objetivos
- Planteamiento del problema
- Justificación
- Metodología (tipo de diseño, tamaño de muestra, criterios de inclusión, definición de variables, procedimiento)
- Cronograma de actividades
- Estrategia y análisis estadístico
- Aspectos éticos y de bioseguridad
- Relevancia y expectativas
- Recursos (disponibles y por solicitar)
- Anexos
- Referencias

Fuente: Rial Barbueta, A., & Varela Mallou, J. (2008). *Estadística práctica para la investigación en ciencias de la salud* (1a edición). Coruña, España: Netbiblo, S.L.

Se define como diseño de investigación a los distintos tipos de estudios que con sus características metodológicas propias, permiten llevar a cabo una investigación clínica. La investigación clínica tiene como escenario, ámbito o

entorno, al ambiente en el que se desarrolla la situación clínica que se está evaluando; es decir: tratamiento, prevención, etiología, daño, pronóstico e historia natural, diagnóstico diferencial, prevalencia, estudios económicos y análisis de decisión.

De manera general, dentro de esta arquitectura de la investigación se encuentran los siguientes elementos, que ayudan a su clasificación: (García, et. al , 2014)

- 1) Imposición de una maniobra
 - a. **Experimental.** Maniobra impuesta por el investigador
 - b. **Observacional.** No existe intervención alguna por el investigador; los hechos se dan de manera natural o no impuesta.
- 2) Búsqueda de asociación entre variables
 - a. **Descriptivo.** El objetivo consiste en mostrar el espectro de características del grupo o evento de estudio.
 - b. **Comparativo.** Se busca la asociación entre la maniobra y el desenlace
- 3) Seguimiento
 - a. **Transversal.** El paciente o evento se evalúa en una sola ocasión.
 - b. **Longitudinal.** Una característica del paciente o evento se evalúa a través del tiempo (en más de una ocasión).
- 4) Cronología de los hechos
 - a. **Retrospectivo.** El inicio del estudio ocurre después de que los hechos o eventos ya han ocurrido.

- b. **Prospectivo.** El estudio inicia sin que los desenlaces o hechos hayan ocurrido y recibe un seguimiento en el tiempo (futuro)
- 5) Direccionalidad en la obtención de la información
 - a. **Prolectivo.** La información se obtiene de manera simultánea con la ocurrencia de la maniobra, por lo tanto, también a la ocurrencia del resultado.
 - b. **Retrolectivo.** La información se recaba una vez que el resultado y la maniobra ya ocurrieron.
 - c. **Retroprolectivo o ambipectivo.** La maniobra ya ocurrió al momento de obtener la información, pero el resultado aún no se presenta y, por tanto, su medición se realiza en el momento en que éste ocurre.
- 6) Medición de la frecuencia de desenlace
 - a. **Incidencia.** Cantidad de casos nuevos al evento en estudio que aparecen en un periodo determinado. Entre este tipo de estudios se incluyen los de cohorte, observacionales y experimentales.
 - b. **Prevalencia.** La proporción de individuos en una población que tiene la enfermedad o característica en estudio en un momento determinado. Los estudios transversales son característicos de este tipo de estudio.
 - c. **Proporciones.** Comparación, a través de una división, entre un subconjunto y el conjunto al que pertenece, como en los estudios de casos y controles.

Los proyectos de investigación se clasifican de tres formas:

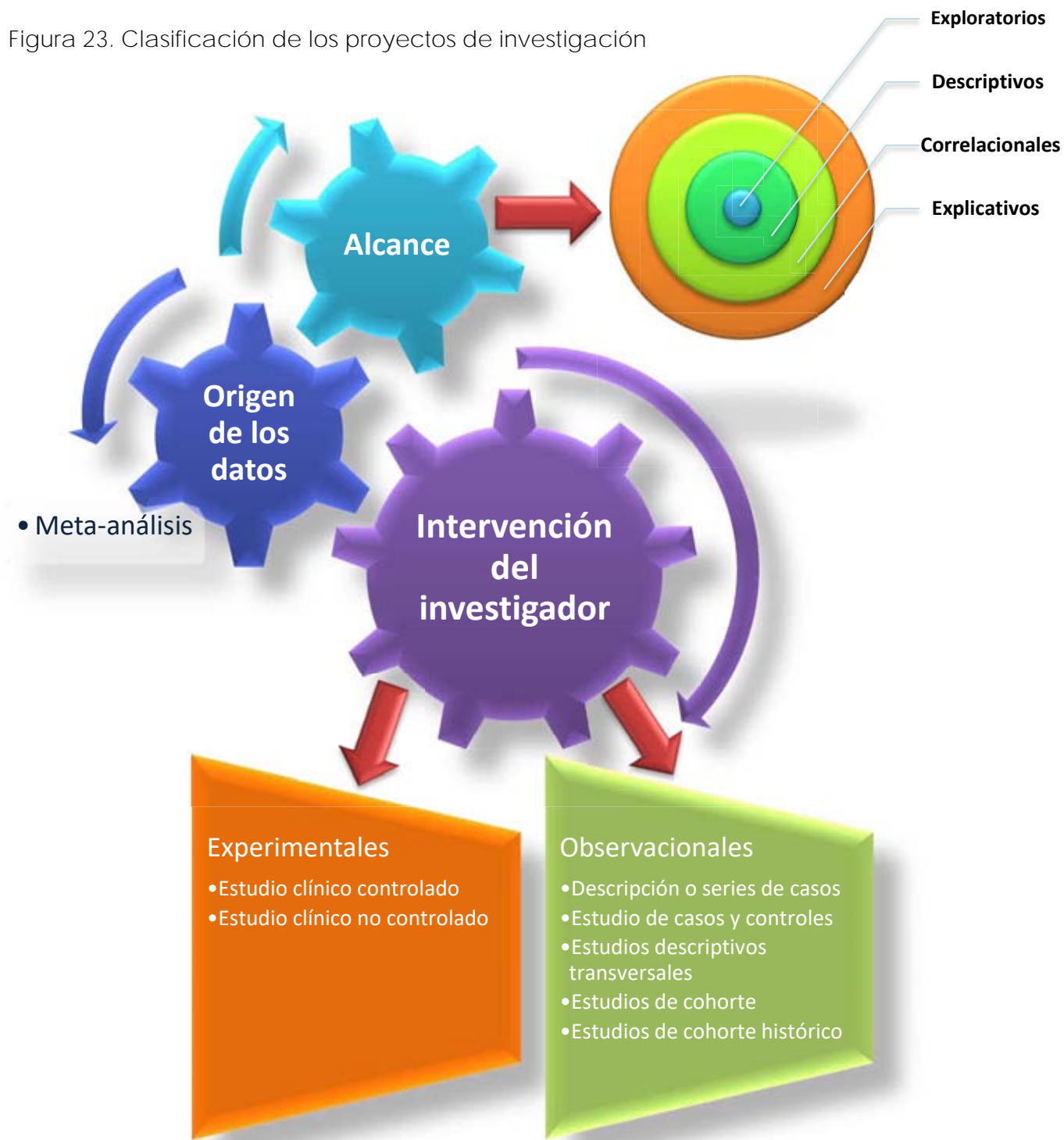
- 1) De acuerdo a su alcance.
- 2) De acuerdo con la intervención del investigador sobre los fenómenos.

3) De acuerdo con el origen

El entendimiento y manejo de los diseños de investigación permite el desarrollo de una línea de estudio. Es difícil manejar y mucho más asimilar la cantidad de información científica que se produce cada día. Esto ha dado lugar a otro tipo de estudios de investigación, los meta-análisis. Los estudios de revisión bibliográfica se han desarrollado como respuesta a la necesidad de determinar de una forma científica que información publicada tiene sustento o significancia. Los estudios de revisión sistemática de la literatura o, más aún, los de meta-análisis organizan de forma sistemática las publicaciones sobre un tema, clasifican la información y aplican pruebas estadísticas, con el fin de poder resolver una controversia de una manera en que los estudios experimentales no lo logran por sus límites, como el número reducido de sujetos de estudio, las limitaciones técnicas o el sesgo del investigador. El meta análisis es en realidad un estudio observacional retrospectivo, pero con tal solidez que puede proporcionar validez a toda una línea de investigación. Este diseño metodológico ha sido regulado con la publicación de normas que aseguren la calidad de la información y eviten sesgos en la búsqueda sistemática o en el diseño de meta-análisis.

En 1999 se publicó la declaración Quality of Reporting of Meta-analysis (QUORUM) que detalla una lista de comprobación estructurada con 18 puntos que los autores de una meta-análisis y los editores de revistas deben considerar a la hora de publicar su trabajo en forma de artículo en una revista médica.

Figura 23. Clasificación de los proyectos de investigación



Elaboración propia

Para elegir el diseño de estudio es necesario definir los objetivos de la investigación, que son la pregunta clínica que corresponde a un tipo de diseño científico.

Figura 24. Tipo de diseño científico para cada pregunta clínica.

Cuánto, cuándo, dónde, quién	————→	Descriptivo
Qué exposición produce un daño	————→	Casos y controles
Qué daño produce una exposición	————→	Cohorte
Cuánto disminuye el daño la aplicación de un tratamiento	————→	Ensayo clínico
Operatividad de una prueba diagnóstica	————→	Pruebas diagnósticas

Fuente: González De Dios, J. González-Muñoz, M., Alonso-Arroyo, A., & Aleixandre Benavent, R. (2014). Comunicación científica (XVI). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (3): Material, métodos y resultados. *Acta Pediátrica Española*, 72(9), 203–208.

El análisis constante de la evidencia disponible desde la perspectiva de los diferentes escenarios clínicos, permite establecer grados de recomendación para el ejercicio de procedimientos diagnósticos, terapéuticos, preventivos y económicos en salud; e indica la forma de valorar el conocimiento en función de etiología, daño, morbilidad y complicaciones; pronóstico, historia natural y curso clínico de una enfermedad o evento de interés. Estos han de actualizarse permanentemente en relación al avance del conocimiento, del desarrollo tecnológico y al estado del arte.

Se estima que hasta la fecha se han descrito y propuesto alrededor de 100 sistemas distintos para valorar la evidencia. Se conocen como niveles de evidencia, a herramientas, instrumentos y escalas que clasifican, jerarquizan y valoran la

evidencia disponible, de forma tal con base en su utilización se pueda emitir juicios de recomendación. Los grados de recomendación a una forma de clasificación de la sugerencia de adoptar o no la adquisición o puesta en marcha de tecnologías sanitarias según el rigor científico de cada tipo de diseño.

Tabla 4. Propuestas de jerarquización de la evidencia analizada.

Propuesta	Tratamiento	Prevención	Etiología	Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Prevalencia	Económicos
CTFPHC		X						
SACKETT	X	X	X	X	X	X		X
USPSTF						X		
OCEBM	X	X	X	X	X	X	X	X
SIGN	X							
NICE	X					X		

Fuente: Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J. J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación Niveles de Evidencia Clínica y Grados de Recomendación. *Rev. S. And. Traum. Y Ort.*, 29(1/2), 59–72.

Debido a los altos niveles de evidencia y de recomendación el ensayo clínico controlado y aleatorizado continúa siendo la mejor herramienta para evaluar la eficacia y la seguridad de un tratamiento, y es por eso que es el tipo de estudios que realiza la industria farmacéutica.

Se revisan los tres diseños experimentales más frecuentes para los estudios clínicos, controlados y aleatorizados utilizados en la industria (grupos paralelos, diseño cruzado y factorial); esto no significa que son los únicos que se pueden utilizar, ya que otros modelos pueden ser considerados cuando están justificados o cuando las conclusiones resultantes son suficientemente robustas.

Tabla 5. Consideraciones para seleccionar un diseño de estudio

Características	Paralelo	Cruzado	Factorial
Complejidad	+	++	+++...
Confirmación/Exploración (C/E)	C	C/E	E
Tamaño de muestra	++	+	+++...
Susceptibilidad a pérdidas durante el seguimiento	++	+++	+
Duración del ensayo	+	+++	++...
Efecto periodo/secuencia	NA	+	NA

Fuente: Elaboración propia

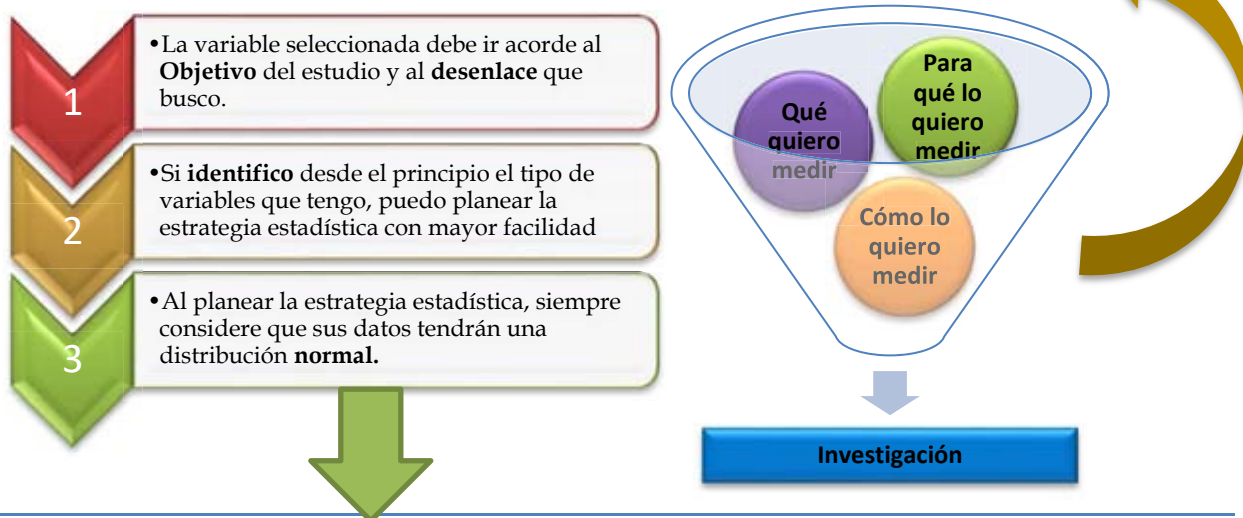
En investigación clínica se define como variable principal (variable primaria) a aquella variable que puede proporcionar una medida válida y fiable de algún beneficio del tratamiento en aquella población de pacientes que cumplen con lo descrito por los criterios de inclusión y exclusión del protocolo.

La variable primaria debe ser capaz de proporcionar la evidencia más convincente y clínicamente relevante del ensayo, y usualmente está relacionada con el objetivo principal del estudio. Puede haber una sola variable principal, que usualmente es una variable de eficacia, (que es muy importante en los estudios confirmatorios) o pueden incluirse variables de seguridad, tolerabilidad, calidad de vida o economía de la salud.

Las variables secundarias son mediciones de apoyo relacionadas con el objetivo principal, y están relacionadas con los efectos secundarios de los estudios. Se delimitan según las preguntas de investigación en base a las cuales está diseñado el protocolo.

Figura 25. La identificación de variables, un pilar para el diseño estadístico de una investigación

Nombre de la variable	Definición operativa	Unidad de medición	Tipo de variable	
Glicemia en ayuno	Es el valor de glucosa obtenido de una muestra sérica con 8 horas de ayuno.	mg/dl	discreta	Independiente
Hipoglucemia	De acuerdo a ADA se refiere a valores de glucosa sérica < 70 mg/dl	mg/dl	discreta	Dependiente



Variable	Método estadístico univariado			
	Dos grupos con individuos diferentes	Tres o más grupos con individuos diferentes	Antes y después de una intervención en un mismo grupo de individuos (propio-control)	Múltiples tratamientos en los mismos individuos
Intervalos y continuas	T Student independiente o no pareada	Análisis de varianza o sea ANOVA	T Student dependiente o pareada	ANOVA de pruebas repetidas
Nominal	χ^2 con tablas de contingencia	χ^2 con tablas de contingencia	McNemar (que es una χ^2 binomial)	Q de Cochran
Ordinal	U Mann-Whitney	Prueba de Kruskal Wallis	Wilcoxon	Friedman (que es una ANOVA de pruebas repetidas pero para ordinales)

Al ser un término muy amplio, las variables tienen diferentes criterios para su clasificación, principalmente en dos grandes criterios: uno de tipo metodológico y otro de tipo

estadístico: las variables metodológicas se subdividen a su vez en variables Explicativas y variables Extrañas. Bajo el criterio estadístico, se suele atender fundamentalmente al nivel de medición u operación de cada variable, distinguiendo cuatro niveles o tipos de escalas: nominales, ordinales, de intervalo, de razón o absoluta.

La importancia de identificar correctamente la categoría de las variables, radica en que, dependiendo de su fortaleza de medida, se pueden seleccionar las pruebas estadísticas adecuadas para el análisis de resultados, de acuerdo al número de grupos que se van a comparar (según el diseño del estudio que puede ser cruzado, paralelo o factorial) así como a la escala de variables que se utiliza, se puede seleccionar la prueba estadística adecuada para el análisis de los datos.

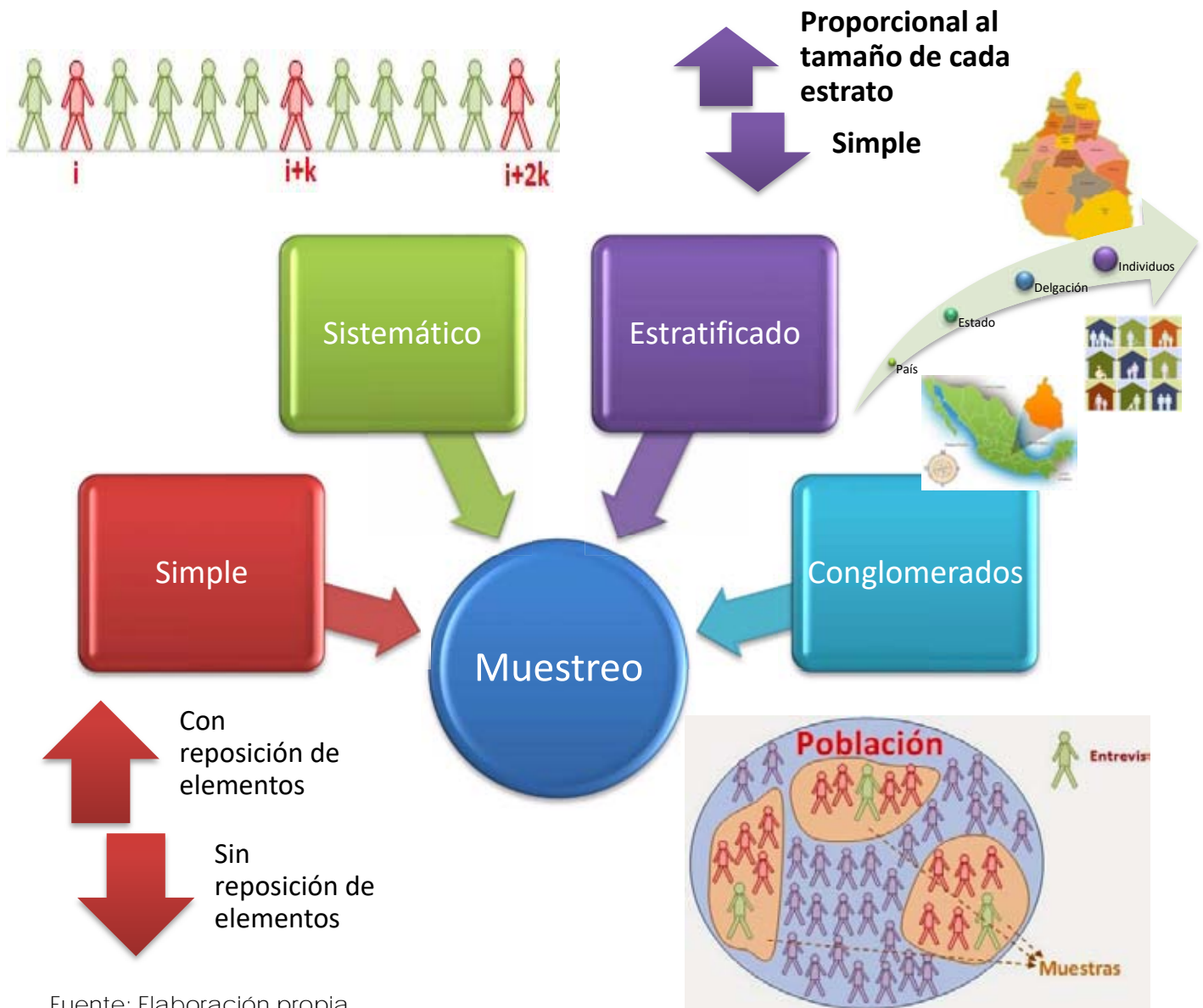
En amarillo se resaltan los métodos estadísticos univariados revisados en el curso.

Fuente: Elaboración propia

Al emprender un proyecto de investigación en el área de la salud, es muy común que se trate de responder cuál es el tamaño de muestra necesario para que los resultados sean estadísticamente significativos, con determinado nivel de confianza. En pocas o nulas ocasiones se presta suficiente atención al diseño de muestreo, de modo que sea el más adecuado y factible, acorde con la población de estudio y los objetivos de investigación.

Es por eso que se revisan algunos conceptos básicos del muestreo (parámetros poblacionales, estimadores muestrales y unidades muestrales), así como una introducción a los diseños muestrales más comunes: aleatorio simple, estratificado, sistemático y por conglomerados. (Figura 26)

Figura 26. Resumen de diseños muestrales



Fuente: Elaboración propia

Por otra parte, los valores de las variables usualmente son recolectadas a través de documentos fuente, un tipo de documentos del estudio,

Los documentos del estudio se agrupan en cuatro categorías: (García, 2014)

- 1) Documentos Fuente. Son los documentos propios del paciente, escritos por el médico o el personal de apoyo, cuya existencia es independiente de la participación del paciente en el estudio de investigación.
- 2) Documentos propios de la investigación. Son los creados de manera específica para recopilar la información generada por la investigación clínica.
- 3) Documentos de respaldo. Son todos los registros que permiten comprobar la asistencia de los pacientes a las citas relacionadas con el protocolo.
- 4) Documentos regulatorios. Son los documentos de índole administrativa, necesarios para la conducción del estudio en estricto cumplimiento con la legislación vigente y de las normas de la buena práctica clínica.

Tabla 6. Documentos de un estudio

Documentos fuente	Documentos de investigación	Documentos de respaldo	Documentos regulatorios
Expediente clínico	Formularios de recolección de datos (RFC)	Agenda	Carpeta del investigador
Expediente de investigación	Diario del paciente	Registros <ul style="list-style-type: none"> • Firmas 	
Exámenes de laboratorio		<ul style="list-style-type: none"> • Farmacia • Laboratorio • Pagos 	
Exámenes adicionales: ECG,Rx, etc.			

Fuente: García García, José Antonio et. al. (2014) Metodología de la Investigación bioestadística y bioinformática en ciencias médicas y de la salud (segunda edición) México: Mc Graw Hill

Una vez que el investigador dispone de los datos del estudio escritos en los documentos fuente es preciso trasladar esa información a un programa informático que permita su análisis. En investigación clínica usualmente se utiliza el RFC por sus siglas en inglés Case Report Form. El RFC es un resumen de la información recopilada de los documentos fuente: en él se recogen los valores de las variables primarias y secundarias del estudio, con las cuales se harán los análisis estadísticos. Por lo tanto, el RFC es la herramienta por medio de la cual se reúne y valida la información recopilada de cada sujeto de estudio en cada centro de investigación.

Figura 27. Ejemplo de RFC

Screening Log continued

Site:

Study: CFTY720D2311

Patient:

Visit:

Page Name:

Doc#:

Screening Log

If exclusion criterion met, please select primary reason.

<input type="checkbox"/> Progressive MS <input type="checkbox"/> Other chronic immune disease or immunodeficiency <input type="checkbox"/> Suggestive of other demyelinating disorder <input type="checkbox"/> ADEM <input type="checkbox"/> IFN beta antibody positive <input type="checkbox"/> Exclusive treatments: Systemic corticosteroids or ACTH High dose intravenous immunoglobulin Natalizumab Immunosuppressive medications Rituximab, ofatumumab or ocrelizumab Cladribine, cyclophosphamide or mitoxantrone Class Ia or Class III antiarrhythmic drugs Heart rate lowering drugs <input type="checkbox"/> Macular edema during pre-randomization <input type="checkbox"/> Active systemic bacterial/viral/fungal infection <input type="checkbox"/> Vaccination schedule not completed <input type="checkbox"/> VZV, mumps, measles, or rubella IgG negative	<input type="checkbox"/> Live or attenuated vaccines one month prior to randomization <input type="checkbox"/> History or presence of malignancy <input type="checkbox"/> Medically unstable condition <input type="checkbox"/> Severe cardiac disease or screening ECG findings: History of symptomatic bradycardia or recurrent syncope Ischaemic heart disease History of major congenital heart disease Cerebrovascular disease History of myocardial infarction Congestive heart failure History of cardiac arrest Uncontrolled hypertension Resting heart rate low Severe untreated sleep apnea Sick sinus syndrome or sino-atrial heart block QTc interval prolonged or QT risk factors 2nd degree Mobitz type II or higher AV block <input type="checkbox"/> Pulmonary condition	<input type="checkbox"/> Hepatitis A, B, C, or E seropositive <input type="checkbox"/> Hepatic conditions: Chronic liver or biliary disease Total or conjugated bilirubin increase <input type="checkbox"/> Severe renal insufficiency <input type="checkbox"/> Lymphocyte count < 800 cells/mm ³ <input type="checkbox"/> Neurologic /psychiatric disorder: Risk or history of suicide attempt Substance abuse Other progressive neurological disorder <input type="checkbox"/> Unable to undergo MRI scan <input type="checkbox"/> Pregnant or nursing females <input type="checkbox"/> Female patients not agree to abstinence or defined contraception <input type="checkbox"/> Study drug hypersensitivity
--	---	---

Version: scr.500_1_01

Page:

Verified Approved Locked Frozen

Book Name:

En la

imagen se muestran se muestran algunos campos vacíos de un eRFC relacionados con los criterios de exclusión para el protocolo CFTY720D2311. En los espacios vacíos el investigador, o la persona delegada deben colocar los datos obtenidos de los documentos fuente. Fuente: eRFC del protocolo CFTY720D2311.

El monitor clínico revisará con regularidad que la información se vacíe de manera correcta en el RFC. Una vez que los monitores revisan la información en el sitio, ésta es enviada al departamento de control de datos o Data management, que es constituido por un grupo de profesionales encargados de realizar una segunda revisión a toda la información generada.

Esta nueva revisión a distancia que realiza sirve para detectar discrepancias y errores en la información. Cuando hay alguna observación, se emite una nota de clarificación también conocida como Query, a través de la cual se hará la corrección o aclaración pertinente. (Martínez, 2015)

Los valores perdidos representan una fuente potencial de sesgo en un ensayo clínico. Por lo tanto, se deben enfocar esfuerzos para cumplir con todos los requisitos del protocolo relativo a la recogida y gestión de datos. Es bien sabido que, a pesar de todos los esfuerzos realizados siempre, habrá algunos datos que faltantes y aun así un ensayo puede ser considerado como válido; sin embargo, si los datos proporcionados son valores sensibles, predefinidos en el protocolo, la validez del estudio se pone en duda. Se pueden utilizar diferentes métodos estadísticos que ayudan a refinar los datos. Por desgracia, no hay métodos universalmente aplicables y hay algunos métodos que no pueden ser utilizados. Es por ese motivo que todo estudio clínico o investigación debe considerar el impacto de en la sensibilidad y confianza de los resultados obtenidos a través del análisis de datos, sobre todo si el número de valores que faltan es sustancial. (ICH E9)

La FDA estipula que la proporción de valores perdidos de una variable es mínima cuando es inferior al 7%, por lo tanto es aceptable y no es necesaria la comprobación de aleatoriedad (FDA, febrero 2015) En cualquier caso, si la magnitud de la falta de respuesta es grande y/o no aleatoria es recomendable completar el trabajo en campo o en su defecto, recurrir a un procedimiento de imputación.(Molenberghs, 2007)

Descartar ciertos resultados basados en la expectativa de los resultados para confirmar una hipótesis es reconocido como una manipulación de los datos, que si bien no es engañosa, sino que es selectiva y carece de imparcialidad.

Parece claro que no se tiene la intención de engañar sino de perfeccionar la evidencia de una hipótesis a partir de los datos experimentales que creen que mejor la representan. Sin embargo, el fracaso no es la invención sino el supuesto de la conformidad de la naturaleza a su propia visión, siendo un caso clásico la omisión de eventos adversos que impactan directamente el perfil de seguridad del producto.

A veces, la forma y la intención detrás de la manipulación de los datos van más allá de un descuido, negligencia o imprudencia; se trata, entonces, de forma intencional de un fraude hecho y derecho.

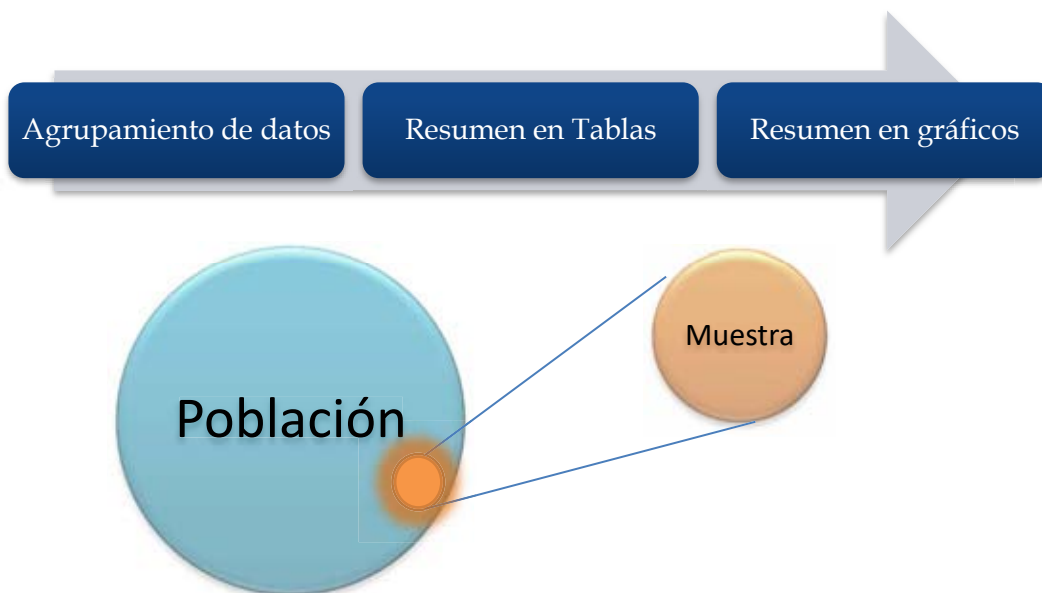
La información errónea o falsa pone en riesgo tanto a los participantes que podrían ser tratados equivocadamente como a la población en general que podría sufrir por la aprobación de un producto tentativamente riesgoso. Además, la correcta documentación de todo cuanto acontezca permite rastrear el surgimiento o la fuente de posibles anomalías.

Es importante mencionar también que al incumplir los lineamientos y normatividades, así como la generación de una mala base de datos, puede llevar a la implementación de cambios al protocolo, a la prolongación del estudio, a la producción de datos inservibles, o incluso a la cancelación de un ensayo, lo que representa un alto costo económico para el patrocinador. Esto significa que además del incentivo ético, el patrocinador tiene otras buenas razones para respetar los derechos del participante y seguir cabalmente los lineamientos. (Martínez, 2015)

Cuando se realizan estudios, se recolecta una gran cantidad de información, por lo que se necesita desarrollar una estrategia para hacer subgrupos que permitan analizar mejor la información obtenida. Es decir, requiero de la estadística descriptiva.

Una vez que se revisaron algunos conceptos básicos de estadística descriptiva iniciamos el viaje hacia la estadística inferencial, no sin antes encontrar la diferencia entre la desviación estándar y el error estándar de una media, ambos conceptos miden elementos distintos y a menudo se confunden. La mayor parte de los investigadores médicos resume sus resultados con el error estándar de la media, puesto que siempre es más pequeño que la desviación estándar y mejora el aspecto de sus resultados. Sin embargo, a diferencia de la desviación estándar, que mide la variabilidad en la población, el error estándar de la media cuantifica la incertidumbre del cálculo de la media y es un elemento básico para todas las técnicas estadísticas para la comprobación de una hipótesis.

Figura 28. Resumen de conceptos y simbología para recolectar información, así como aplicar la estadística descriptiva a la población total y/o a la muestra.

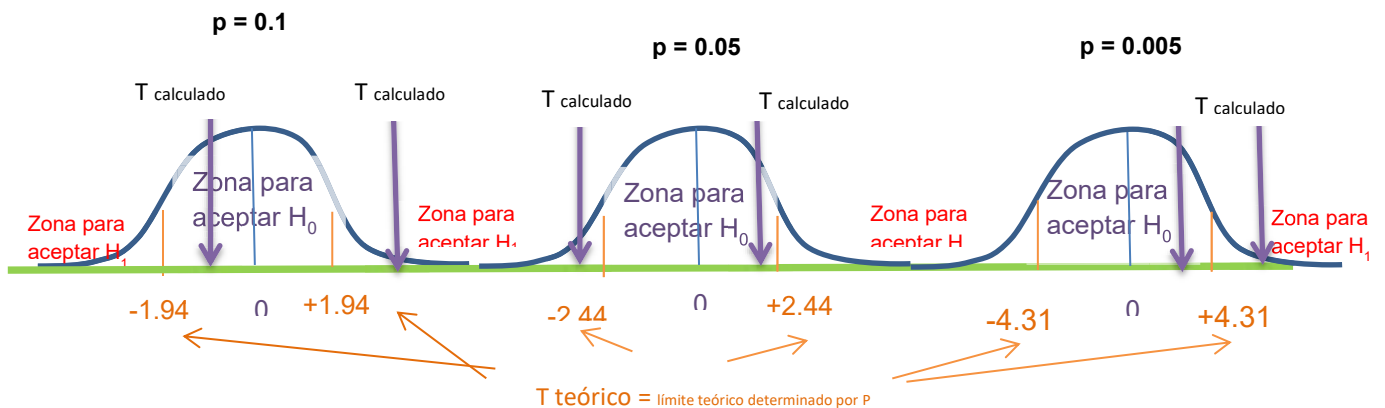
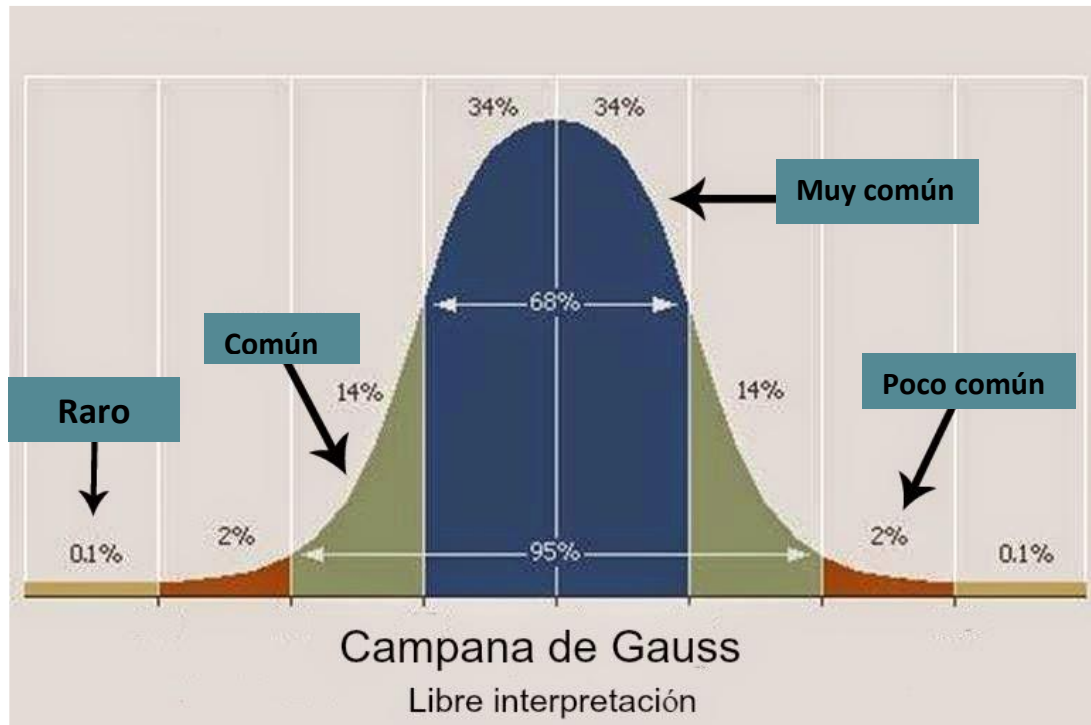


	POBLACIÓN	MUESTRA
DEFINICIÓN	Colección de elementos considerados	Parte o porción de la población seleccionada para un estudio
CARACTERÍSTICAS	PARÁMETRO	ESTADÍSTICO
SÍMBOLOS	Tamaño de población = N	Tamaño de muestra = n
	Media de la población = M	Media de muestra = X
	Desviación estándar de la población = σ	Desviación estándar de la muestra = s
	Varianza de la población = σ^2	Varianza = s^2

En general todas las poblaciones y muestras pueden ser descritas en base a una medida de tendencia central (media, moda, mediana, percentiles), una medida de dispersión (varianza, desviación estándar) y las variables pueden tener datos que al graficarse forman una curva con distribución normal o anormal. La descripción detallada del comportamiento de los datos a través de parámetros y/o estadísticos, el número de grupos comparados así como la identificación de variables ayudan a seleccionar el método de análisis estadístico más adecuado. **Fuente: Elaboración propia**

Es necesario conocer la lógica de la comprobación estadística de hipótesis que está íntimamente relacionada con la distribución de los datos y la probabilidad de encontrar cada uno de ellos y da origen al valor estadístico P . (Ver figura 29)

Figura 29. Interpretación Campana de Gauss e identificación de valores límite ejemplificado con el estadístico t-student



Las áreas bajo la curva de Gauss son análogas a las fracciones que corresponden al número total de eventos, y por lo tanto, a la probabilidad de que un valor caiga en un

intervalo. Si bien se sabe que el 95% de eventos ocurre dentro de dos desviaciones estándar, se considera que la probabilidad de encontrar valores más allá de dos desviaciones estándar es tan escasa, que se les llaman valores anómalos o poco representativos. El 5% de los datos restantes se distribuyen en las colas de la campana de Gauss de la siguiente manera: 2.5% cola derecha y 2.5% cola izquierda.

Una vez que hemos entendido cómo se distribuyen los datos en una campana de Gauss es momento de asociar el concepto de P y su relación con los estadísticos de prueba.

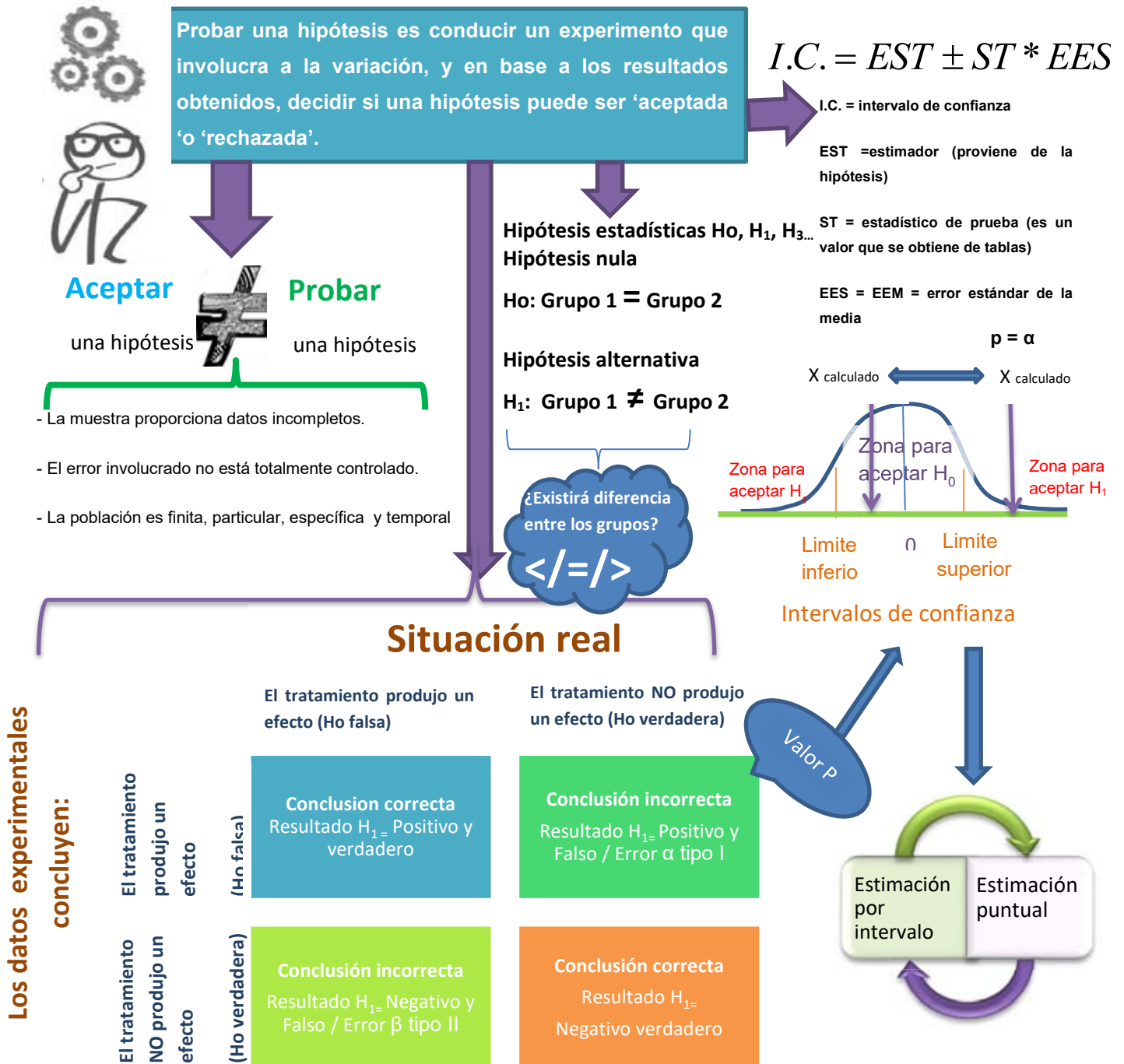
P delimita el valor del estadístico de prueba límite, de manera que si $P = 0.1$ el estadístico de prueba tendrá un valor más pequeño comparado con el valor que tendría si $P = 0.005$. En general si el estadístico de prueba experimental es mayor que el valor límite teórico definido por P, entonces se acepta que las muestras presentan diferencias estadísticas significativas y a la par también se descartan todos aquellos valores normales anómalos. ¿Qué sucede con los valores normales que corresponden a ese porcentaje de datos que es descartado? De manera automática se consideran datos de una población diferente, por lo tanto, se acepta la existencia de un error falso positivo, también llamado de tipo I o error alfa (α).

Las hipótesis del proceso cuantitativo se someten a prueba o escrutinio empírico para determinar si son apoyadas o refutadas, de acuerdo con lo que el investigador observa. Ahora bien, en realidad no podemos probar que una hipótesis sea verdadera o falsa, sino argumentar que fue apoyada o no de acuerdo con ciertos datos obtenidos en una investigación particular. Desde el punto de vista técnico, no se acepta una hipótesis a través de un estudio, sino que se aporta evidencia en su favor o en su contra. Cuantas más investigaciones apoyen una hipótesis, más credibilidad tendrá; y por supuesto, será válida para el contexto (lugar, tiempo, sujetos participantes) en que se comprobó. (Hernández, 2006).

La capacidad de identificar un efecto terapéutico con determinado grado de confianza depende de la magnitud del efecto mismo, la variabilidad dentro de la

población y el tamaño de las muestras utilizadas en el estudio. Del mismo modo que una muestra de mayor tamaño eleva la probabilidad de identificar determinado efecto, las muestras más pequeñas lo reducen.

Figura 30. Conceptos básicos de estadística inferencial y pruebas de hipótesis



Los estadísticos diseñaron una serie de métodos para decidir si un conjunto de observaciones es consistente o no con determinada hipótesis. Estos métodos arrojan valores de P para calcular la probabilidad de informar que un tratamiento tiene cierto efecto cuando en realidad no lo ejerce y la potencia para calcular la probabilidad de que la prueba identifique un efecto terapéutico de alguna magnitud.

Adicionalmente la comprobación estadística de las hipótesis requiere calcular la magnitud del efecto terapéutico y cierta medida de la incertidumbre de ese cálculo (EEM) , por lo que es necesario utilizar el concepto de los intervalos de confianza y el valor de P que describe no sólo la magnitud del efecto terapéutico sino que también el grado de certeza con el que puede calcularse.

El tamaño del intervalo depende del nivel de confianza que se desea tener sobre el efecto terapéutico verdadero. Puesto que el estadístico aumenta conforme a disminuye, los intervalos se prolongan al exigir una fracción cada vez mayor de los intervalos posibles de confianza para abarcar el efecto verdadero

Fuente: Elaboración propia

Después de revisar los conceptos básicos de la estadística inferencial se explican las técnicas para realizar análisis estadísticos sobre variables numéricas, nominales y de intervalo con dos o más grupos pareados y no pareados (T-student, Z-normal, Chi cuadrada, Mann Whitney, Wilcoxon y ANOVA) Estos ejercicios de estadística inferencial y la introducción a la estadística descriptiva brindan a los participantes las herramientas necesarias para comprender el significado de conceptos abstractos como Error Estándar de la Media, P, intervalos de confianza e interpretar algunas gráficas y figuras que usualmente se reportan en las publicaciones científicas.

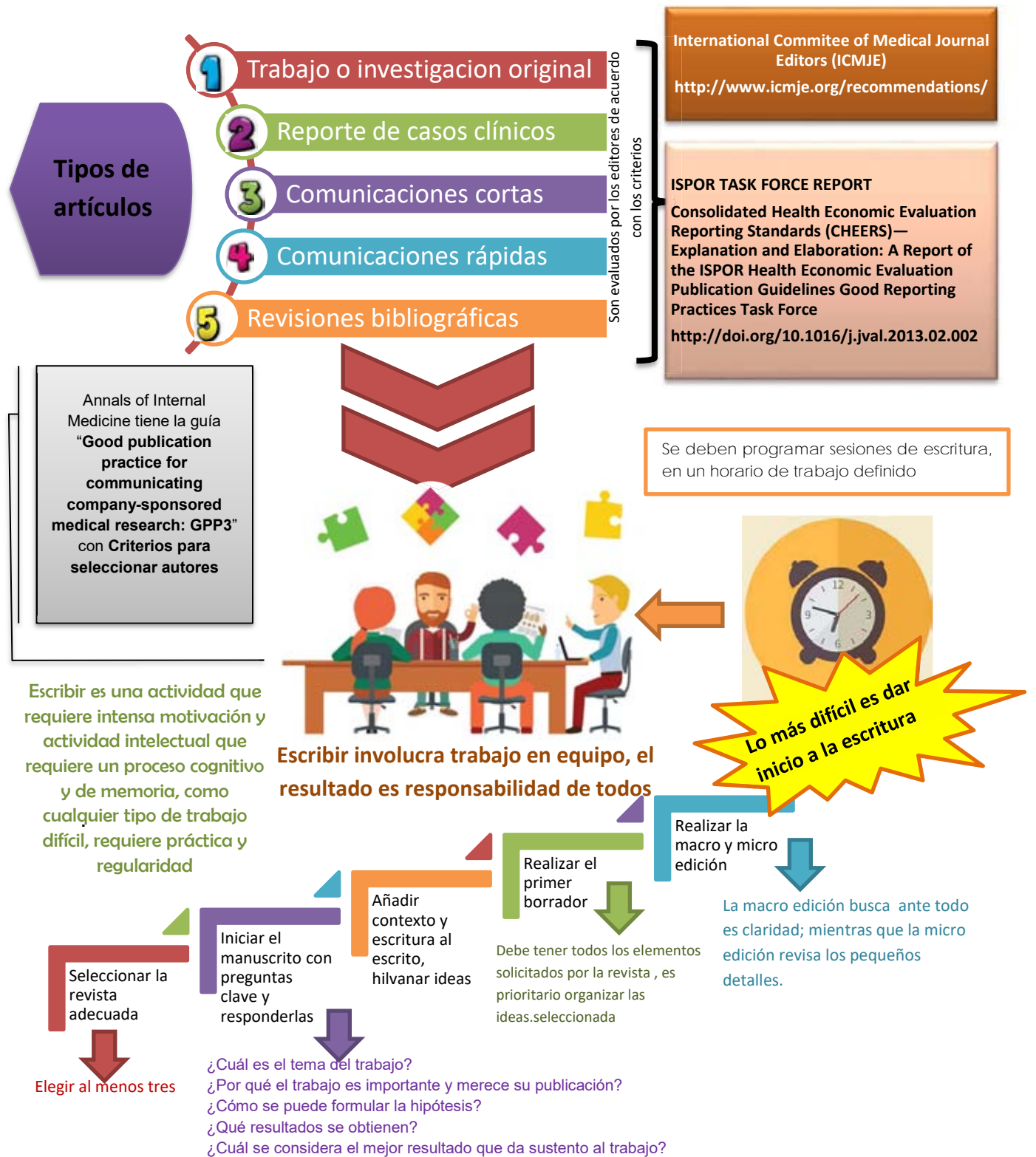
El resultado de una investigación es publicada a través de un informe final y en ocasiones como un artículo científico. El informe final es redactado por el equipo del Patrocinador/CRO y tiene como propósito informar a los investigadores y a las autoridades regulatorias los resultados del estudio.

Dependiendo del resultado, los patrocinadores deciden seguir con la misma línea de investigación y realizar estudios complementarios o cancelar la línea e invertir en el desarrollo de nuevas moléculas/dispositivos.

La escritura de un artículo científico así como los resultados de un estudio tienen como objetivo dar a conocer a la comunidad científica los hallazgos de la investigación, con el propósito de incrementar las opciones terapéuticas para el clínico y de modificar la manera de ejercer la profesión médica.

La escritura del artículo científico puede ser realizada como producto de la colaboración entre investigadores y el patrocinador, o solo entre investigadores, por lo que para terminar el módulo se les comparten algunas recomendaciones que incentiven la publicación de artículos científicos.

Figura 31. Recomendaciones para escribir un artículo científico.



Fuente: Elaboración propia

Módulo 3. Consideraciones bioéticas para la investigación científica en seres humanos

Objetivos

- Conocer los principios éticos universales bajo los cuales debe ejecutarse la investigación en seres humanos, a través de una revisión de los acuerdos éticos internacionales establecidos para realizar investigación en seres humanos, para brindar las bases necesarias en términos de ética en investigación a los involucrados en la conducción de investigación en seres humanos.
- Aplicar estos conocimientos, a través de ejercicios prácticos, para la identificación, prevención y solución de conflictos éticos con el fin de evitar situaciones que pongan en riesgo a los sujetos participantes en un estudio de investigación y a la propia investigación.
- Apoyar a los profesionales en investigación Clínica en el desarrollo de competencias sobre aspectos éticos y de seguridad de los sujetos participantes en Investigación, a través del análisis de los principios éticos que intervienen en el ejercicio de la investigación científica en seres humanos.

Temario

3.1 Introducción a la ética en investigación e integridad en investigación clínica.

3.1.1 Los principios de la ciencia y definiciones básicas

3.1.2 Teorías éticas relevantes en la ética clínica

3.2 Desarrollo histórico sobre la investigación biomédica

3.3 Bases éticas de la investigación clínica

3.3.1 Justicia

3.3.2 Dignidad

3.3.3 Beneficencia/No Maleficencia

3.3.4 Autonomía del paciente y de los prestadores de servicios de salud

3.4 Comités de Ética en investigación y de Investigación: deberes y proceder para minimizar riesgos

3.4.1 Responsabilidades

3.4.2 Composición, Funciones y Operación (ICH & CONBioética)

3.4.3 Procedimientos

3.4.4 Registros

3.4.5 Comunicación con el CRI/CEI

3.5 Mala conducta científica: Conflictos de interés

3.5.1 Los intereses de la ciencia

3.5.2 Los intereses de los investigadores

3.5.3 Imparcialidad: un deber de los científicos y de las instituciones

3.6 Cómo solucionar conflictos éticos

3.6.1 Ámbitos de aplicación de la ética médica

3.6.2 El razonamiento ético

3.6.3 La reflexión

3.7 Consentimiento informado

3.7.1 Proceso de aprobación en México del CI

3.7.2 Discusión del proceso para la obtención de un CI y el Formato de CI escrito.

3.7.3 Personal delegado para hacer el proceso.

3.7.4 Definición de Población Vulnerable

- 3.7.4.1 Cuestiones sobre el consentimiento informado de los enfermos mentales en investigación clínica
- 3.7.4.2 Paradojas de la libertad: Detenidos y soldados como sujetos de investigación
- 3.7.4.3 Investigación biomédica en países en vías de desarrollo con uso de placebo.
- 3.7.4.4 La investigación con niños
- 3.7.4.5 La investigación biomédica con ancianos y con personas cercanas al final de la vida
- 3.7.5 Características del CI para poblaciones vulnerables
- 3.7.6 Documentación del proceso de CI

Resumen

La medicina actual aspira a basar sus conocimientos y técnicas en rigurosos procesos de validación científica. Para ello, a menudo es necesario someter a personas a intervenciones cuyos riesgos y beneficios todavía se ignoran. El concepto de investigación biomédica es relativamente reciente y engloba diferentes maneras de hacer investigación (Tabla 7) La investigación biomédica es moralmente necesaria, puesto que sin ella la medicina no dispondría de su mayor arma para salvar la vida de millones de personas. Sin embargo, su método implica necesariamente una instrumentalización de muchas personas que ponen su cuerpo y salud al servicio del interés común. Por eso, en toda investigación biomédica se da la circunstancia de que pese a ser moralmente necesaria, resulta necesariamente dudosa desde un punto de vista moral. (Rodríguez-Arias, 2008).

Tabla 7. Tipos de investigación biomédica

	<p>La investigación básica o preclínica, que persigue un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares, bioquímicos y celulares implicados en la etiopatogenia de las enfermedades, a la vez que determinar la importancia de los aspectos epigenéticos en su génesis.</p>
<p>La Investigación Biomédica engloba:</p>	<p>La investigación clínica, centrada en los pacientes, que estudia la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y el conocimiento de su historia natural. Un papel importante en esta investigación son los ensayos clínicos, que se ocupan de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o farmacocinéticas de los medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y eficacia.</p>
	<p>La investigación epidemiológica, en salud pública o en servicios de salud, que tiene por objeto a la población, y estudia la frecuencia, distribución y determinantes de las necesidades de salud de la población, sus factores de riesgo e impacto en la salud pública, así como el impacto, calidad, y costes que las acciones y recursos de los sistemas sanitarios tienen sobre la salud de la población.</p>

La historia de la investigación clínica seguramente nace con la historia del hombre mismo, pues desde sus inicios ha necesitado mantener o recuperar la salud. La salud fue atendida de forma empírica, mágica a través de prueba y error o bien siguiendo las corazonadas de los médicos tratantes. No fue sino hasta principios de los años 1900 ante el desarrollo de la industria, la aparición de nuevos productos y la acumulación de malas experiencias que se hizo cada vez más importante el planteamiento de técnicas y procesos para probar los productos de consumo alimenticio y farmacéutico previo a su comercialización. De esta forma nace la investigación clínica, que tiene por objetivo descubrir mejores maneras de tratar, prevenir, diagnosticar y comprender las enfermedades humanas.

Es necesario que la investigación científica se lleve a cabo de manera libre pero que su práctica sea conforme a lineamientos éticos; procurando en todo momento tanto el avance científico como la seguridad pública, de ahí la importancia de analizar formas para identificar y prevenir las faltas éticas en la ciencia, desde la omisión o negligencia hasta el fraude; así como algunas cuestiones ajenas a la práctica científica –como los conflictos de interés– que puede llegar a perjudicar o estropear una investigación.

Para considerar los conflictos de interés en la investigación hay que tener presente el papel principal de la ciencia como disciplina. Sea cual sea, cuando otros objetivos o motivaciones, que no coinciden con este papel central –o peor aún, entren en conflicto con él–, influyen sobre un investigador, institución o grupo, entonces hay la posibilidad de que un proyecto de investigación tome un mal camino. La relación entre ciencia y sociedad se desvirtúa cada vez que se cometen

faltas éticas. En consecuencia, a fin de conservar la confianza de la población en las instituciones científicas, los investigadores deben llevar a cabo sus funciones de buena fe, con respeto y vocación de verdad. (Koepsell, 2015) y aplicando concienzudamente los preceptos bioéticos: justicia, dignidad, beneficencia/no maleficencia y autonomía.

La mayor parte de los textos tanto históricos como contemporáneos ofrecen una mezcla indiscriminada de dos formas de ética, sin reconocer que se trata de dos ingredientes con origen, significado y consecuencias muy distintas. Es decir, se refiere a la ética médica y la ética del médico. Aunque a primera vista los dos términos parecen sinónimos, la reflexión sobre su sentido preciso revela que se refieren a dos cosas diferentes.

La ética médica incluye todo lo relacionado específicamente con la medicina (sus objetivos, alcances y limitaciones) y nada más. En cambio la ética del médico abarca el comportamiento moral del individuo no sólo como profesional de la medicina sino como ser humano, lo que se conecta con su posición general frente a la vida, su religión, sus tradiciones y costumbres, y por lo tanto, con la ética general o normativa. La falta de distinción tanto histórica como presente, entre las dos formas de ética mencionadas no sorprende, porque es precisamente así como se dan los problemas éticos en la vida real y cotidiana del médico, como mezclas (con frecuencia insolubles) de dilemas con raíces profundas tanto en la naturaleza de la medicina como en la estructura moral de los seres humanos que participan en ellas.

Distinguir entre la ética médica y la ética del médico permite identificar algunos pseudoproblemas que comúnmente se catalogan como problemas éticos. Con pseudoproblemas (como la remuneración económica del médico, el secreto profesional, el derecho del paciente a conocer la verdad, la reproducción sexual o la deshumanización de la medicina por mencionar algunos ejemplos) se refieren a situaciones tradicionalmente consideradas como pertenecientes a la esfera de la ética médica que, analizadas rigurosamente, resultan no pertenecer a esta categoría sino a la ética del médico y, con frecuencia, ni siquiera a esta última sino más bien a la etiqueta social.

Existen tres teorías éticas particularmente relevantes en el contexto de la ética clínica para investigación en seres humanos: la ética de la virtud o de la ley natural, el deontología y el consecuencialismo/utilitarismo. (Anexo 2. Resumen de las teorías éticas) Todas están en la búsqueda del bien, sin embargo todas tienen objeciones y ésta es una de las razones por las que no hay un consenso sobre cuál “sería la mejor” teoría y en conjunto forman las bases para el marco legal de la investigación, sin embargo la ética es algo humano, no hay un fundamento del bien, por lo que se debe considerar la posibilidad de que estemos lidiando con preferencias cuando tratamos asuntos de ética (Lavados Montes, 1993).

La Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) ha señalado que los problemas entre prestadores y usuarios de los servicios de salud involucran, entre otros aspectos, el actuar ético y la habilidad de comunicación e interacción del profesional de salud. Esto es importante porque en la práctica clínica el médico no logra cumplir su cometido clínico ni la satisfacción del paciente y menos el mejorar

los resultados de salud mientras que en investigación clínica se compromete la integridad de los participantes. Es por eso que este apartado contiene un par de recomendaciones para que se puedan identificar, afrontar y e intentar dar solución a los diferentes conflictos que podrían presentarse durante la ejecución del protocolo.

De la misma manera en que un médico fundamenta su respuesta diagnóstica y terapéutica con las razones que dan sustento y validez, deben también fundamentar la decisión ética propuesta para solucionar el conflicto o dilema ético que se presenta en el ejercicio de la medicina. Es aquí donde se aplica el razonamiento ético, por lo que es imprescindible asegurar que no hay confusión entre lo que Si es y lo que No es ética

Tabla 8. Lo que Si y lo que No es ética

La ética No es	La ética Si es
<ul style="list-style-type: none"> • Una opinión sobre el bien y el mal • Una colección de opiniones subjetivas ni una serie de prohibiciones • Una doctrina aplicable a todos los casos por igual • Definida por los límites de las leyes, religión, ideología o lo técnicamente posible. • Fundamentada con base en datos estadísticos 	<ul style="list-style-type: none"> • La fundamentación que cuestiona a la moral para darle validez • La fundamentación de la necesidad y universalidad de los juicios sobre la moral • Una forma de razonar apegada a las reglas del razonamiento correcto: Un procedimiento lógico • Un discurso, que a partir de sus conceptos y fundamentos busca la validez y persuasión. • La forma de justificar racionalmente el obrar humano

Fuente: Ayres, C.E. (1918). The new era of fruitfulness in ethical thinking. International Journal of Ethics, 28(3), 373-392

El razonamiento ético se refiere a aquella habilidad del pensamiento o cognitiva que permite deconstruir un problema de índole ético en la atención médica de un paciente con la finalidad de establecer una decisión ética fundamentada que avale la acción a seguir por medio de lo que se afirma o niega y lo que expresa o explica el porqué.

En términos generales, para llevar a cabo el razonamiento ético es necesario investigar y actualizarse respecto al caso o temática. En la ética, enriquece leer posiciones contrarias a las propias.

Con frecuencia se deja de lado el proceso de reflexión que realiza el individuo, orientado a mejorar el proceso profesional personal. La reflexión es un proceso mental que busca poner a prueba lo que uno da por hecho, por correcto o acepta sin cuestionar; explora ideas o abordajes distintos sobre cómo se hace o se piensa algo; promueve el mejoramiento de uno mismo y aporta elementos que unen la práctica con la teoría.

Figura 32. Conceptos básicos para una decisión ética en la clínica con una consecuente reflexión para evaluar la decisión tomada.



Características del proceso de reflexión	
Descripción	¿Qué sucedió?
Sentimientos	¿Qué estaba yo pensando o sintiendo?
Evaluación	¿Qué fue lo bueno y lo malo?
Análisis	¿Qué sentido le doy a la situación?
Conclusión	¿Qué más pude hacer?
Plan de acción	¿Qué haría si se presentara otro caso semejante?

Fuente: Elaboración propia

La investigación biomédica se han desarrollado históricamente como una reacción a una serie de experimentos en los que –en nombre de la ciencia- se abusó y manipuló a determinados tipos de personas: prisioneros, niños, pobres, deficientes, soldados, ancianos, minorías étnicas, etc. Como resultado del continuo fracaso por parte de los investigadores de cumplir con los lineamientos

internacionales y regulaciones locales, las instituciones nacionales locales comenzaron a formular reglas y códigos locales así como a crear centros locales de vigilancia que las hicieran cumplir, es decir, los Comités de Ética y de Ética en Investigación.

En el año 2011, se publicó en el Diario Oficial de la Federación un decreto por medio del cual se modifica la Ley General de Salud para que todos los establecimientos para la atención médica del sector público, social o privado del sistema nacional de salud de acuerdo con su grado de complejidad y nivel de resolución y bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos cuenten con los comités de la Tabla 9.

Tabla 9. Comités Institucionales obligatorios en México

Comité	Campo de aplicación	Registro y duración
Comité Hospitalario de Bioética (CHB)	Resolución de problemas derivados en la atención médica en la práctica clínica y/o la docencia que se imparte en el área de la salud.	CONBIOETICA
Comité de Ética en Investigación (CEI)	Evalúa y dictamina el aspecto ético de los protocolos de investigación en seres humanos.	CONBIOETICA
Comité de Investigación (CI)	Evalúa la calidad técnica y el mérito científico de los protocolos de investigación en seres humanos.	COFEPRIS
Comité de Bioseguridad (CB)	Emite la opinión técnica de los aspectos de bioseguridad de las investigaciones que involucran radiaciones ionizantes y electromagnéticas, isótopos radiactivos, microorganismos patógenos, ácidos nucleicos recombinantes u otros procedimientos análogos que puedan representar riesgo para la salud. Revisa las instalaciones, a fin de garantizar el resguardo de la integridad física biológica del personal ocupacionalmente expuesto, así como de los sujetos de investigación, la comunidad y el medio ambiente.	COFEPRIS

CONBIOETICA, Comisión Nacional de Bioética; COFEPRIS, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Fuente: Elaboración propia

Cuando se implementa un protocolo de investigación en México, se requiere forzosamente del dictamen favorable del CEI y de CI de cada Institución en donde potencialmente podrían ser incluidos sujetos participantes; dependiendo del diseño del protocolo podría requerirse un dictamen favorable de un CB.

Para que los dictámenes de los Comités sean válidos, es necesario que los comités cuenten con un registro ante un organismo regulatorio, ya sea COFEPRIS o CONBIOETICA para CI y CB o CEI respectivamente.

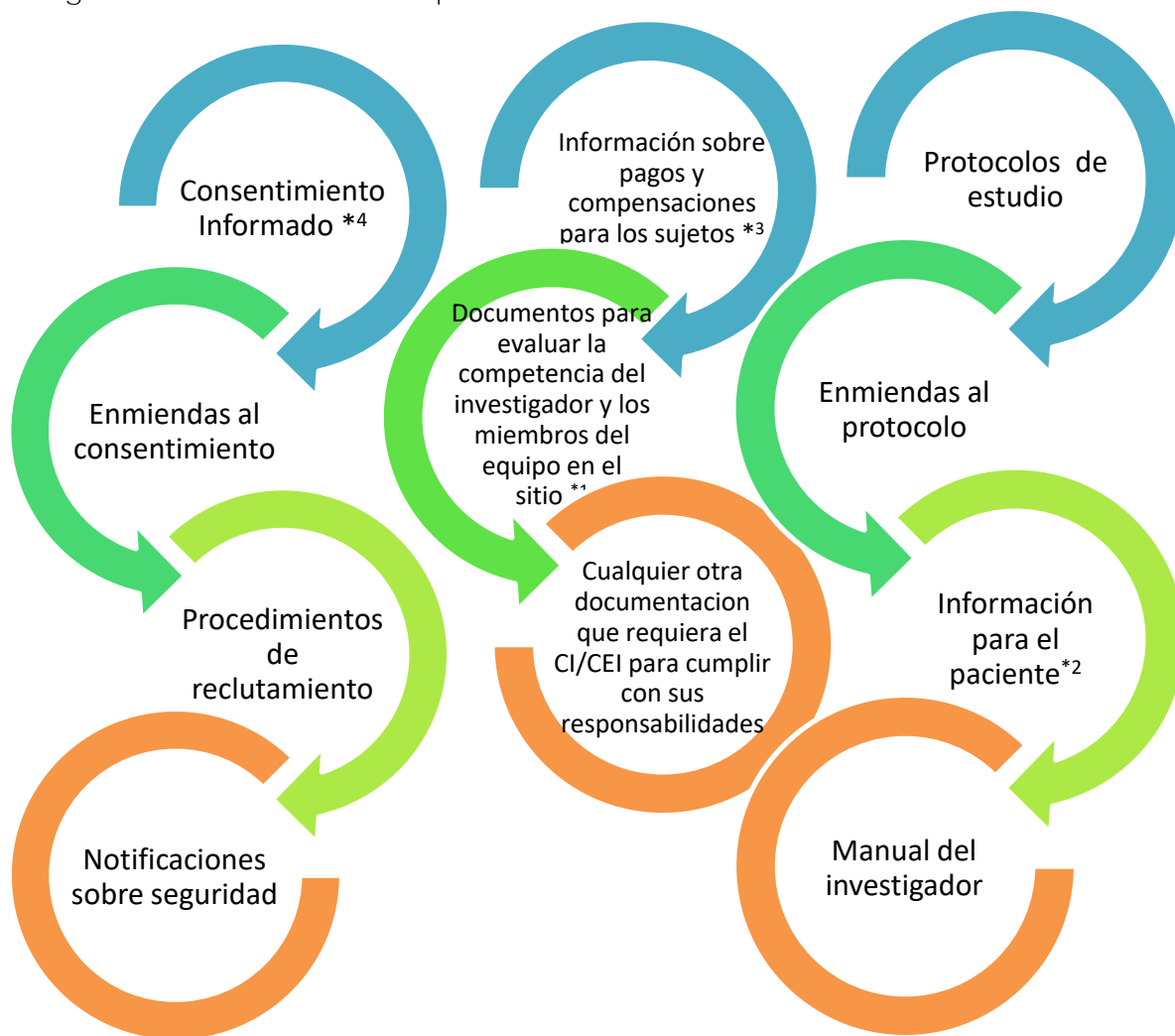
El registro debe ser legible, sin tachaduras, enmendaduras, y deberá presentar el sello legible de la institución emisora; contiene información sobre el Comité (razón social y dirección), que deberá ser congruente a la contenida en la carta de consentimiento informado y documentos anexos.

En investigación clínica se anteponen los aspectos éticos al mérito científico, es por eso que en este apartado nos enfocaremos principalmente a Comités de Ética en Investigación (CEI) y mencionaremos algunos aspectos relevantes a Comités de Investigación (CI).

Un CI/CEI debe salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los sujetos de un estudio. Se debe tener especial atención a los estudios que pueden involucrar sujetos vulnerables.

El CI/CEI debe realizar revisiones continuas a la documentación antes y durante el estudio, en intervalos apropiados de acuerdo al grado de riesgo para los sujetos.

Figura 33. Documentación que revisará el CEI/CI



*1 El CI/CEI debe considerar la competencia del investigador para conducir el estudio propuesto, según lo documentado en un currículum vitae actual y/o en cualquier otra documentación relevante que solicite el CI/CEI. / *2 El CI/CEI puede solicitar que se les proporcione a los sujetos información adicional pudiera dar mayor relevancia a la protección de los derechos, seguridad y/o bienestar de los sujetos. / *3 El CI/CEI debe revisar tanto la calidad como el método de pago a los sujetos para asegurarse que no existan problemas de coerción o mal influencia en los sujetos del estudio. Los pagos al sujeto deberán ser prorrateados y no depender de que el sujeto termine el estudio. El CI/CEI debe asegurarse que la información referente al pago a los sujetos, incluyendo los métodos, calidades y programación esté estipulada en la forma de consentimiento de informado escrita y en cualquier otra información escrita que se le proporcione a los sujetos. Se debe especificar la forma en que será prorrateado el pago / * 4 Cuando se vaya a realizar un estudio no terapéutico con el consentimiento del representante legalmente aceptado del sujeto o cuando el protocolo indique que el consentimiento previo del sujeto del estudio o del representante legalmente aceptado del sujeto no es posible, el CI/CEI debe determinar

que el protocolo propuesto y/o otro documento(s) señale adecuadamente los intereses éticos relevantes y cumpla con los requerimientos regulatorios aplicables para dichos estudios (por ejemplo en situaciones de emergencia) Fuente: ICH E6 (R2)

Por lo general, los comités de ética, se conforman por expertos y miembros de la comunidad, su trabajo se realiza sin remuneración y no tienen ningún interés en el resultado de los protocolos que se revisan. La independencia y objetividad deben de ser de suma importancia además de que deben contar con cierta experiencia y conocimientos en las ciencias involucradas y los principios éticos que se aplicarán. Los miembros deben contar con una formación continua y mantenerse actualizados en los tópicos emergentes en la ética de la investigación.

Tabla 10. Diferencias entre la regulación nacional y lineamientos Internacionales para la composición de Comités

De acuerdo a ICH-GCP	De acuerdo al RLGSMIS/CONBIOETICA
(a) Al menos cinco miembros.	(A) Mínimo de tres científicos, con experiencia en materia de investigación.
(b) Al menos un miembro cuya área primaria de interés sea un área no científica.	(B) Deberán integrarse por personal médico de distintas especialidades, investigadores y profesionales de la salud, psicología, enfermería, trabajo social, sociología, antropología, filosofía y derecho, entre otras, de preferencia con capacitación en ética en investigación y bioética y podrán o no estar adscritos al establecimiento.
(c) Al menos un miembro que sea independiente de la institución/sitio donde se llevará a cabo el estudio	(C) para los CE deberá contar con representantes del núcleo de personas afectado o de personas usuarias de los servicios de salud, hasta el número convenido de sus integrantes, procurando equilibrio de género (D) Para constituir el Comité de Investigación se dará preferencia a los miembros de la institución de salud con conocimientos y experiencia en la metodología científica.
(d) Puede invitar como apoyo a miembros con experiencia en áreas especiales.	(E) En ambos Comités se podrán invitar y consultar a especialistas internos o externos, cuya intervención se considere necesaria para la toma de decisiones relacionadas con los asuntos a tratar en las sesiones. (F) CI deberá contar con un representante del CEI
<i>(d, D) Todos y cada uno de los miembros externos del Comité Evaluador, asistentes en la revisión y aprobación del protocolo deben firmar una carta expresa de No Conflicto de Interés y Confidencialidad.</i> Fuente: Elaboración propia	

Los siguientes son los requisitos mínimos que deben contener los Dictámenes favorables emitidos por un CEI, CE o CB (si aplica) que solicita COFEPRIS a través de la guía 04-010-A para Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos con Medicamentos, Biológicos y Biotecnológicos.

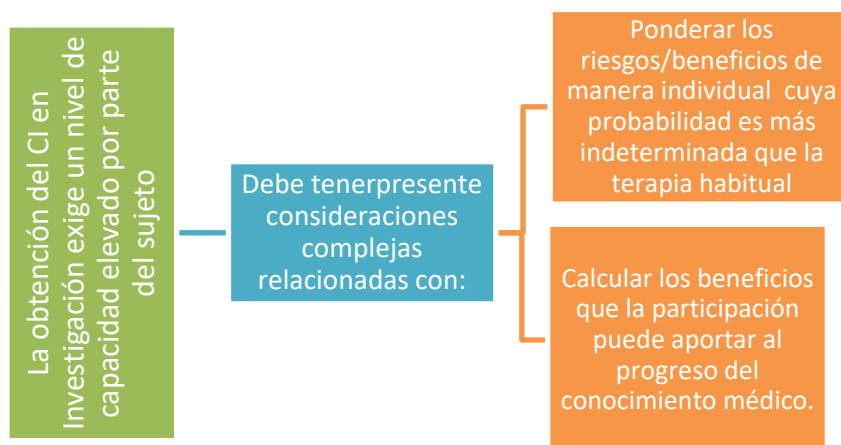
- 1) Descripción detallada de los documentos evaluados y aprobados en idioma español, citando versión y fecha.
- 2) La fecha de dictamen aprobatorio no podrá ser mayor a 1 año de lo contrario pierde su vigencia.
- 3) Emitirse en papel membretado.
- 4) Especificar la razón social y dirección del Comité congruente con su registro.
- 5) Fecha de expedición del dictamen (día, mes y año).
- 6) Nombre completo del investigador congruente con su cédula profesional.
- 7) Razón social y dirección del centro congruente con su autorización de funcionamiento.
- 8) Título completo y número de protocolo congruente con el documento del protocolo.
- 9) Especificar el dictamen (aprobado).
- 10) Vigencia del dictamen.
- 11) Nombre, cargo y firma de quien avala el dictamen de acuerdo al registro del Comité.
- 12) Solo se aceptarán dictámenes con firma del presidente o en su caso del secretario vocal, adjuntando carta de "NO VOTO" cuando aplique.

Al recibir el documento de dictamen, el investigador entregará al CEI una carta compromiso con fecha y firma que deberá contener por lo menos los siguientes apartados:

- 1) Mecanismo para la entrega de reporte(s) de los avances o en su caso, la terminación o cancelación del protocolo.
- 2) Mecanismo para notificar al CEI, si hubiese enmiendas al protocolo (no las enmiendas que involucren sólo aspectos logísticos o administrativos del estudio).
- 3) Mecanismo para notificar al CEI, en el caso de enmiendas del material de reclutamiento y la información para los potenciales participantes en la investigación o al formato de consentimiento informado.
- 4) Mecanismo para reportar eventos adversos serios e inesperados relacionados con la conducción del estudio o circunstancias imprevistas.

Uno de los procesos críticos en investigación clínica y que tiene un fundamento ético es el proceso de Consentimiento Informado mediante el cual **una persona autoriza a un profesional de la salud a realizar una intervención sobre su persona, después de haber sido informada de la naturaleza, los beneficios, los riesgos y las alternativas de la misma.** Se trata de un proceso que exige a los profesionales de la salud y a los investigadores que permanezca a la escucha y respeten la opinión del paciente o sujeto de investigación en el momento de la toma de decisiones que pueden afectar a su salud. El primer objetivo del consentimiento informado es incorporar la autonomía de las personas a esta toma de decisiones y promover de este modo su autoprotección frente a los posibles abusos que puedan traer consigo las intervenciones biomédicas.

Figura 34. La incapacidad para consentir el tratamiento podría sugerir la inhabilitación para consentir adecuadamente a ser sujeto de investigación, pero la proposición inversa no es automáticamente verdadera.



Los lineamientos internacionales actuales sobre investigación médica asumen que el consentimiento del sujeto no siempre es suficiente ni necesario para garantizar su protección. Por otro lado el procedimiento formal y escrito no constituye en sí mismo una garantía suficiente de respeto a los sujetos de investigación, por ejemplo cuando se otorga un consentimiento otorgado bajo coerción.

En el contexto clínico, en el que se trata de curar al paciente, los casos más comunes de intervención justificada sin el consentimiento del mismo son los siguientes:

Figura 35. Casos en los que se puede realizar una intervención médica justificada sin consentimiento

- Los casos de peligro para la salud pública**

 - En caso de epidemia, por ejemplo, se pueden poner a las personas en cuarentena, aunque no estén de acuerdo
- Los casos de urgencia**

 - Son aquellos en que la espera necesaria para la obtención del consentimiento podría implicar consecuencias graves o irreversibles para el paciente.
- Los casos en que el paciente se niega a ser informado**

 - La comunicación de la información ligada al consentimiento es sólo un derecho del paciente y no un deber. Esa excepción concierne únicamente al consentimiento en el campo de la práctica habitual.
- Los casos de incapacidad para consentir**

 - Los pacientes incapaces no pueden dar un consentimiento válido. Esto no implica una exención de la obligación profesional del solicitar su acuerdo o al menos su asentimiento. En el caso de menores o de mayores incapaces, la ley exige a los profesionales que pidan el consentimiento al responsable legal, que debe decidir siguiendo el criterio de lo que más le interese al paciente.

Fuente: Elaboración propia

En el caso de la investigación es mucho más difícil justificar una excepción a la obligación de obtener el consentimiento informado por parte del sujeto de investigación. Esto se debe a que no existe un beneficio probado en nombre del cual pudiera justificarse la intervención en casos de incompetencia, urgencia o rechazo de ser informado, por lo que se requiere una condición adicional de protección que es que un familiar o un responsable jurídico, (preferiblemente designado por el sujeto mientras era capaz de decidir) otorgue el consentimiento en su lugar. Esto es lo que se conoce como el consentimiento sustituido o subrogado.

La regulación mexicana (RLGSMIS) es menos estricta que los lineamientos internacionales relativos al proceso de discusión de consentimiento informado, sin embargo, al realizar investigación clínica en colaboración con industrias internacionales siempre hay un apego a los estándares más elevados a nivel mundial y es por eso que tanto la discusión del consentimiento de informado, así como la forma de consentimiento de informado escrita y cualquier otra información escrita que se le vaya a proporcionar a los sujetos, deberá contar con la aprobación/opinión favorable escrita del CRI/CEI antes de iniciarse el estudio, y cumplir con los lineamientos de ICH – GCP E6 (R2).

El investigador o una persona designada por el investigador deberá informar completamente al sujeto o, si el sujeto no puede dar el consentimiento de informado a su representante legalmente aceptado, sobre todos los aspectos pertinentes del estudio incluyendo la información escrita.

Al revisar las investigaciones en las que participan las poblaciones vulnerables, los CEI deberán garantizar que se implementen mecanismos de seguridad adicionales para minimizar los riesgos específicos para cada grupo vulnerable.

“Vulnerable” viene del latín vulnerare, que significa herir. Se considera vulnerable a quien se defiende mal o a quien se puede herir con facilidad. La persona vulnerable ha sido calificada como alguien frágil y que se encuentra en la imposibilidad de expresarse a causa de su estado físico o psíquico, de su edad, de su salud, de sus insuficiencias o de su discapacidad. Las personas vulnerables son débiles y, por consiguiente, necesitan solicitud y protección. Fragilidad, finitud y desnudez son términos que forman parte del horizonte de significación de la vulnerabilidad. Esta categoría impone un comportamiento moral de responsabilidad y de cuidado. En el marco de investigación biomédica, se considera vulnerable a quien es particularmente susceptible de padecer los riesgos inherentes a los ensayos clínicos. Una población vulnerable es la que está compuesta por personas que se encuentran en condiciones (sanitarias, económicas, sociales o de otro tipo) que hacen que sean más susceptibles de sufrir los perjuicios de la investigación biomédica. Varios factores pueden convertir vulnerable a una población.

Tabla 11. Categorías de grupos vulnerables

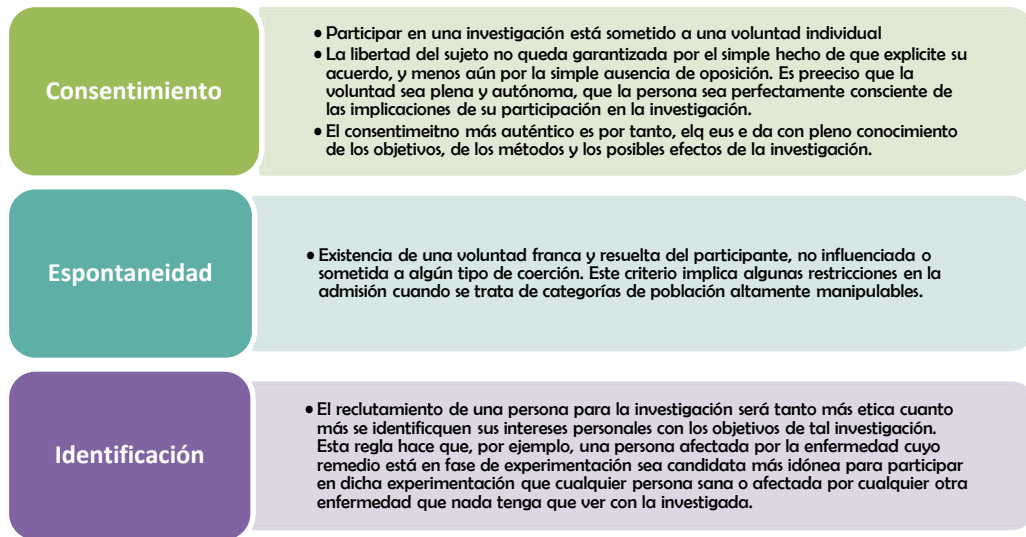
Categoría 1	Categoría 2. Poblaciones cautivas	Categoría 3
Todos aquellos sujetos que no pueden comprender la información necesaria para tomar decisiones, según lo que más les interesa.	Personas que no disponen de libertad suficiente como para poder rechazar su implicación como sujetos en una investigación biomédica. De esta categoría surgen personas que podrían aceptar en un estudio bajo coerción, así como aquellas que no están en condiciones de oponer resistencia a una autoridad sin que eso les acarree consecuencias negativas.	Son aquellas personas que, en virtud de su estado de salud, son menos susceptibles de obtener un beneficio personal significativo de la investigación, y a las que están expuestas a riesgos significativos con respecto a los beneficios que se puede esperar para ellas, dado el estado actual en que se encuentra la ciencia en este campo.
<ul style="list-style-type: none"> - Niños - Enfermos mentales 	<ul style="list-style-type: none"> - Prisioneros - Soldados / militares - Personas de bajos recursos que no tienen acceso a productos y servicios de primera necesidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Personas en fase terminal - Terapias psicofarmacológicas penosas de soportar o que puedan causar discapacidades. - Mujeres embarazadas
Fuente: Elaboración propia		

Ver Anexo 3. Consideraciones para población vulnerable

Suelen preocupar las consecuencias de que el procedimiento de reclutamiento para la investigación biomédica se someta a la regla mercantilista de la oferta y la demanda. En efecto, cuanto más disponibles están las personas o más fácilmente manipulables son, más bajo es el “precio” que han de pagar los investigadores en términos de escrúpulos éticos. Para combatir esa dinámica de costificación, se ha propuesto una regla antiutilitaria de reclutamiento que él denomina “serie decreciente” que conduce a una inversión de la ley de mercado, de suerte que los sujetos “poco caros” de convencer se convierten en aquellos para quienes las exigencias de reclutamiento son más rigurosas. Adicionalmente, y de acuerdo con el Informe Belmont, “El respeto por las personas incorpora por lo menos dos convicciones éticas: la primera es que los individuos deben ser tratados como agentes autónomos y la segunda es que las personas con autonomía disminuida tienen derecho a ser protegidas”

Revisar el Anexo 4. Requisitos del proceso de consentimiento informado según la regulación nacional y los lineamientos internacionales.

Figura 36. Condiciones que garantizan una buena selección de sujetos participantes.



La metodología propia de la investigación biomédica necesita de personas enfermas, la búsqueda de la curación de todo paciente excluye prácticamente la espontaneidad de su consentimiento a participar en una investigación. Los pacientes, por el estado de salud en que se encuentran y por la relación de dependencia que existe entre ellos y los médicos, podrían no cumplir la regla de la espontaneidad. Sin embargo, esto puede ser compensado por la regla de la identificación: los progresos de la investigación sobre una enfermedad interesan, sobre todo, al paciente que la padece. Fuente: Elaboración propia

Todo proceso de Consentimiento informado debe estar documentado no sólo con la recolección de firmas, sino con una nota médica que debe describir detalladamente cómo se ejecutó el proceso de consentimiento y quiénes participaron, la nota médica debe ser elaborada y firmada por aquel que realizó el proceso de consentimiento, que puede ser el personal delegado para consentir o bien el Investigador Principal.

Algunos puntos que pueden describir en la nota médica (pero no limitados) para el CI son:

- Fecha
- ¿Se explicó que es un Consentimiento?
- ¿Cómo fue el proceso de selección del sujeto? (quien lo refirió, de su consulta privada, quien lo invito, etc.)
- ¿Qué protocolo se está consintiendo?
- ¿El Investigador o personal delegado leyó junto con el sujeto el Consentimiento?
- ¿Quién explicó el consentimiento?
- ¿Quién estaba presente?
- ¿Qué dudas surgieron? ¿Se aclararon?
- ¿Cuándo firmó el consentimiento? ¿se firmó el CI después de aclarar las dudas? ¿El paciente se llevó un Duplicado original del Consentimiento a su casa para pensar si participaba en el protocolo?
- ¿El sujeto puede firmar? ¿Sí? ¿No? ¿Por qué?
- ¿Quién firmó? ¿los testigos? ¿el sujeto? ¿el representante legal?

Módulo 4. Marco Regulatorio Local y Lineamientos Internacionales

Objetivo:

- Demostrar el sustento legal con que requiere un ensayo clínico aprobado en México, los requisitos que deben mantenerse para su ejecución y la importancia de cumplir la normativa al término del estudio.
- Dar a conocer a los participantes los documentos regulatorios de consulta aplicables a la investigación en seres humanos así como una metodología para comprender e interpretar el contenido de las legislaciones.

Contenido

- 1) Introducción
- 2) Lineamientos internacionales
 - 2.1) Código de Núremberg
 - 2.2) Declaración de los Derechos Humanos
 - 2.3) Informe Belmont
 - 2.4) Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (1997)
 - 2.5) Declaración de Helsinki – 2013
 - 2.6) Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO (2005)
 - 2.7) Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (WHO) – 2016
 - 2.8) International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
- 3) Constitución
- 4) Leyes
 - 3.1) Ley General de Salud
- 5) Reglamentos
 - 4.1) RLGSMIS - Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud

- 4.2) RLGSMPSAM - Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de
Prestación de Servicios de Atención Médica
- 6) Normas
 - 6.1) NOM-004-SSA3-2012. Del expediente clínico
 - 6.2) NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de
proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
 - 6.3) NOM-020 Farmacovigilancia
 - 6.4) Otras
- 7) Decretos y Acuerdos
- 8) Guías
 - 7.1) Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de
Ética en Investigación
 - 7.2) Guías COFEPRIS
- 8. Manuales
 - 8.1) Manual de integración y funcionamiento de los Comités de Investigación
- 9. Regulación Institucional
- 10. Autoridades sanitarias locales: COFEPRIS y CONBIOETICA
- 11. Documentos regulatorios americanos y europeos : FDA Y EMA
- 12. Con tanto papeleo... ¿ahora qué hago?

Resumen

En esta capítulo, se realiza una revisión a la regulación local y los lineamientos internacionales para que sean comprendidos y familiares para todos los participantes del curso. Cualquier profesional de la investigación debe leer y actualizarse de manera continua en las normativas referentes a la investigación clínica.

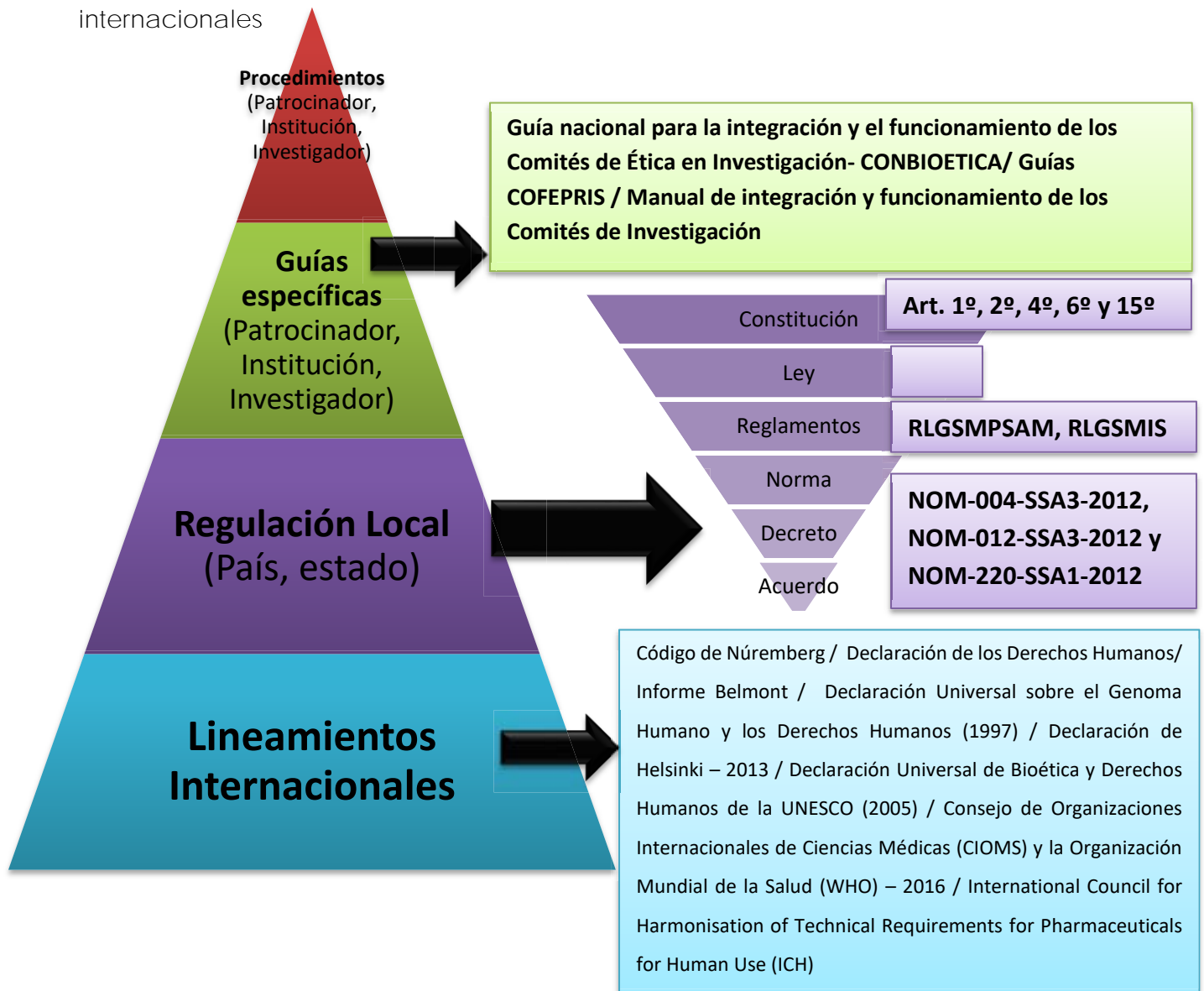
Es muy usual encontrar profesionales de la investigación que exhiben una ausencia general de conocimiento respecto a la regulación, aunque desafortunadamente, muchos profesionales creen que tienen un buen dominio de las regulaciones. ¿Por qué sucede esto? Esa pregunta tiene una respuesta simple. Las personas suelen confiar en la información que obtienen al preguntar a alguien más, en vez de leer las regulaciones por si mismos; en ocasiones la persona a la que se le pregunta tampoco ha leído las normas. De esta manera la desinformación y la perpetuación de mitos y leyendas producen la ignorancia general respecto a las guías y regulaciones.(Woodin, 2008)

A continuación describen y comparten los documentos nacionales e internacionales que deben ser revisados detalladamente para resolver los ejercicios y actividades.

Cabe recordar que la regulación tanto nacional como los lineamientos internacionales están en un constante cambio, se va adaptando a las nuevas necesidades así como a los problemas éticos y científicos que van surgiendo con el paso del tiempo. Esto significa que, en algunas ocasiones, cuando comparamos la normatividad nacional ésta puede ser más estricta en algunos aspectos que los

lineamientos internacionales, y viceversa, hay algunos tópicos en los que los lineamientos internacionales son más estrictos que la normatividad local, lo que nos lleva a pensar ¿cuál es la regulación “correcta”? ¿cuál es la que debe seguirse? En general, las industrias transnacionales siempre se buscan apegarse a la regulación más estricta, de manera que si, la regulación americana es más estricta que ICH y esta a su vez tiene más peso que la regulación local, nos debemos regir por la regulación americana que es la que tiene los estándares de calidad más elevados y seguramente, cumple con los requisitos de las regulaciones menos estrictas.

Figura 37. Resumen de los documentos regulatorios locales así como de los lineamientos internacionales



La normatividad local puede confundirse con los lineamientos internacionales y puede resultar realmente complicado ponderar e interrelacionar los documentos si no se tiene la guía correcta para estudiarla. Los documentos obligatorios en México son los publicados a través de un medio oficial (DOF) que a su vez son catalogados a través de un criterio de jerarquía en el marco regulatorio nacional que usualmente es representado a través de la "Pirámide de Kelsen", donde se observa que la base de la regulación mexicana es la constitución, y le siguen en orden de importancia los tratados internacionales, leyes, estatutos, códigos, reglamentos, decreto, acuerdos, normas y guías.

LGS, Ley General de Salud, RLGSMIS - Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud / RLGSMPSAM - Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica / NOM-004-SSA3-2012. Del expediente clínico / NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos /NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la Farmacovigilancia

Fuente: Elaboración propia, información obtenida de la Normateca Nacional

Adicionalmente a los documentos internacionales y nacionales debemos identificar aquellos documentos institucionales. En México, el Sistema de Salud está estructurado de la siguiente forma:

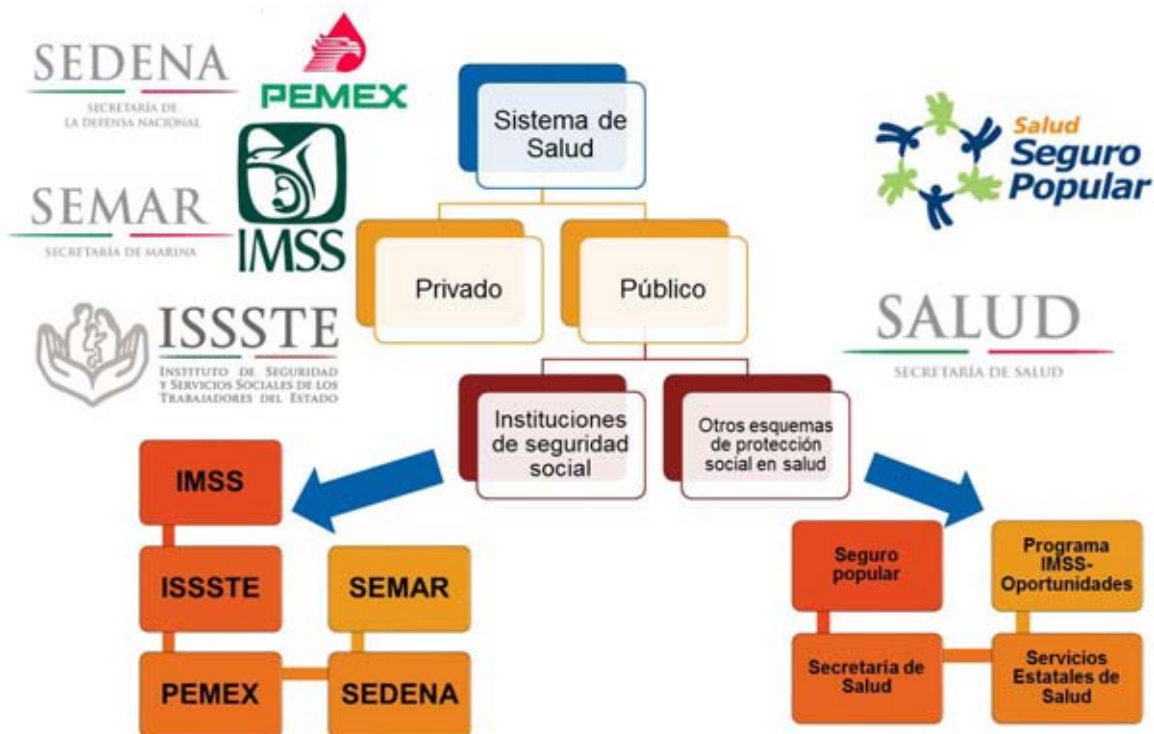
A. El sector privado está conformado por clínicas, hospitales y consultorios donde cada usuario paga el costo de los servicios

B. El sector público conformado en dos subsectores:

1) Integrado por las instituciones de seguridad social (IMSS, ISSSTE, PEMEX, SEDENA, SEMAR), orientadas a la atención de aquellas personas que trabajan en la economía formal.

2) Constituido por instituciones (Seguro Popular, la Secretaría de Salud, los Servicios Estatales de Salud y el Programa IMSS-Oportunidades) encaminadas a la atención de personas bajo otros esquemas de protección social en salud.

Figura 38. Sistema de Salud Mexicano



IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; PEMEX, Petróleos Mexicanos; SEMAR, Secretaría de Marina; SEDENA, Secretaría de la Defensa Nacional.

Por otra parte los Institutos Nacionales de Salud son un conjunto de trece instituciones cuyo ámbito de acción comprende todo el territorio nacional y tienen como objetivo principal la investigación científica en el campo de la salud, la formación y capacitación de recursos humanos calificados y la prestación de servicios de atención médica de alta especialidad. En estas tres áreas los Institutos han destacado y han marcado la pauta de la atención a la salud, de la producción científica y de la calidad académica, no sólo en México sino en toda América Latina.

1. Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
2. Instituto Nacional de Cancerología
3. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

4. Instituto Nacional de Ciencias médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
5. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"
6. Instituto Nacional de Geriátría
7. Instituto Nacional de Medicina Genómica
8. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"
9. Instituto Nacional de Pediatría
10. Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"
11. Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz"
12. Instituto Nacional de Rehabilitación
13. Instituto Nacional de Salud Pública

Hay ocasiones en las que los patrocinadores tienen el interés de conducir y ejecutar protocolos con instituciones como el IMSS, ISSSTE, PEMEX o los Institutos Nacionales de Salud. En estos casos, el estudio debe ser ejecutado bajo las directrices que marque la regulación de cada institución, ya que en ocasiones las regulaciones institucionales contienen secciones específicas que deben ser identificadas para la correcta ejecución del estudio. (PAHO, 2015)

En México, la institución encargada de vigilar y evaluar que la investigación clínica se ejecuta de acuerdo a la normatividad local es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

La COFEPRIS es un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud con autonomía administrativa, técnica y operativa (según los artículo 17 bis 1 y 313 fracción I de la LGS) y al frente de ésta se encuentra un Comisionado Federal designado por el Presidente de la República, a propuesta del Secretario de Salud;

siendo la Secretaría de Salud quien supervisa a la COFEPRIS (Artículo 17 bis 2 y 340 de la LGS).

Entre sus funciones se encuentran:

- El control y vigilancia de los establecimientos de salud.
- La prevención y el control de los efectos nocivos de los factores ambientales en la salud del hombre.
- La salud ocupacional y el saneamiento básico.
- El control sanitario de productos, servicios y de su importación y exportación y de los establecimientos dedicados al proceso de los productos.
- El control sanitario del proceso, uso, mantenimiento, importación, exportación y disposición final de equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos, y de los establecimientos dedicados al proceso de los productos.
- El control sanitario de la publicidad de las actividades, productos y servicios.
- El control sanitario de la disposición de órganos, tejidos, sus componentes y células de seres humanos.
- La sanidad internacional.
- El control sanitario de las donaciones y trasplantes de órganos, tejidos células de seres humanos.

COFEPRIS utiliza continuamente instrumentos de vigilancia sanitaria a Comités, Investigadores, Patrocinadores, CRO, Centros de investigación para salvaguardar el bienestar de los pacientes. La vigilancia se realiza a través de la revisión de la

documentación concerniente a todas las actividades relacionadas a un estudio clínico y a la ejecución de Inspecciones, las cuales revisaremos a detalle en el Módulo 7 “Centros de excelencia”.

De igual manera, La Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA) es un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud con autonomía técnica y operativa, responsable de definir las políticas nacionales que plantea la bioética. La CONBIOÉTICA incluye entre sus funciones, la promoción en las instituciones de salud públicas y privadas para la organización y función de los Comités Hospitalarios de Bioética y Comités de Ética en Investigación con las facultades que les otorguen las disposiciones jurídicas aplicables, apoya la capacitación de los miembros de los Comités y establece y difunde los criterios para el desarrollo de las actividades de los Comités (CONBIOETICA).

Usualmente los patrocinadores de estudios clínicos buscan comercializar y brindar acceso a los pacientes en diferentes países de la nueva tecnología que se ha desarrollado. Es responsabilidad de los gobiernos asegurarse de que los bienes y servicios no pongan en riesgo a la población, y cualquier gobierno tiene la facultad de inspeccionar el proceso de investigación y desarrollo de los medicamentos, usualmente los gobiernos de Estados Unidos (U.S.) y la Unión Europea (EU) están más familiarizados con las actividades de inspección a los protocolos de investigación debido a que son dos mercados farmacéuticos muy amplios con amplia experiencia en investigación y fuerte compromiso con su población.

Para que los pacientes residentes en U.S. y en EU tengan acceso a las nuevas terapias y dispositivos, éstos deben tener un proceso de investigación y desarrollo tan robusto que cumpla con la normatividad de la EMA y la FDA sin descuidar la regulación local, es por eso, que en este módulo se comparten los principales documentos regulatorios aplicables en ambas instancias.

La normativa básica para ejecutar estudios clínicos en la Unión Europea está respaldada por una serie de directrices se publican en el Volumen 10 “Guidelines for clinical trial” del documento regulatorio “The rules governing medicinal products in the European Union” el cual se compone por seis capítulos que engloban los siguientes temas:

- 1) Chapter I - Application and application form
- 2) Chapter II - Safety reporting
- 3) Chapter III - Quality of the investigational medicinal product
- 4) Chapter IV – Inspections
- 5) Chapter V - Additional information
- 6) Chapter VI – Legislation

Volume 10 “Guidelines for clinical trial” – Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp

En U.S., el Código Federal de Regulaciones título número 21 (CFR 21) es el documento de consulta. Existen seis secciones del CFR 21 que constituyen la base regulatoria para conducir los estudios en Estados Unidos.

- 21 CFR Part 11 - Electronic Records and Electronic Signatures
- 21 CFR Part 50 – Protection of Human Subjects
- 21 CFR Part 54 – Financial Disclosure by Clinical Investigators
- 21 CFR Part 56 – Institutional Review Boards
- 21 CFR Part 312 – Investigational New Drug Application
- 21 CFR Part 314 – Applications for FDA Approval to Market a New Drug
- 21 CFR Part 812 – Investigational Device Exemptions

U.S. Government Publishing Office – CFR 21 Disponible en:

<https://www.gpo.gov/fdsys/search/pagedetails.action?collectionCode=CFR&searchPath=Title+21&granuleId=&packageId=CFR-1999-title21-vol1&oldPath=Title+21%2FChapter%2FSubchapter+A%2FPart+1&fromPageDetails=true&collapse=false&ycord=964>

Al igual que en México, los institutos Nacionales de Salud en U.S. (National Institutes of Health - NIHs) pertenecen al Department of Health and Human Services (DHHS o HHS) poseen su propia normativa que difiere un poco del CFR 21 y las Guías de la FDA. Por ejemplo, las regulaciones del HHS contienen consideraciones especiales para los sujetos vulnerables como mujeres embarazadas, niños y prisioneros, que no se encuentran escritos en la regulación emitida por la FDA. Existe un documento on-line titulado “Comparisons of FDA and HHS Human Subject Protection Regulations” y está disponible en <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/EducationalMaterials/ucm112910.htm>

Actualmente la FDA tiene una lista pública de todos aquellos Profesionales de la Investigación Clínica que han violado las regulaciones y lineamientos aplicables que han iniciado un proceso de descalificación del Profesional para ejecutar/participar/guiar un protocolo de investigación

La base de datos de Descalificaciones contiene archivos en PDF con una descripción detallada de los hallazgos que ponen en peligro la seguridad de los participantes y/o la confiabilidad de los datos.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/SDA/sdNavigation.cfm?sd=clinicalinvestigatorsdisqualificationproceedings&previewMode=true&displayAll=true>

La descripción del proceso de descalificación y la base de datos de descalificación está disponible en la página de la FDA, ingresando a las opciones <https://www.fda.gov/> >Home>Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations> Compliance Actions and Activities> Clinical Investigators - Disqualification Proceedings> Clinical Investigator - Disqualification Proceedings Database.

Resulta muy complicado ordenar la información que nos brinda la regulación local como los lineamientos internacionales y resulta inútil memorizar el contenido de los documentos ya que la cantidad de información es muy amplia, sin mencionar que la regulación se encuentra en una mejora continua con constantes cambios y actualizaciones por lo que deben utilizarse como herramientas de consulta para la resolución de dudas en el día a día.

Como se puede imaginar, sin la guía adecuada resulta complicado identificar la manera correcta en la que debe revisarse la regulación ya que los documentos son complementarios entre sí y dependientes unos de otros, así que para ejemplificar cómo se usan los documentos regulatorios como herramientas de consulta realizaremos un ejercicio.

- 1) Puede generar una pregunta consecuencia de la curiosidad y la reflexión o bien puede identificar un problema que desea resolverse, lo que lo lleva invariablemente a formular una pregunta.
- 2) Identificar los documentos regulatorios aplicables
- 3) Conocer la estructura de los documentos regulatorios para identificar las secciones en las que se encuentra la información que puede utilizarse para resolver la pregunta
- 4) Realizar una investigación a través de la revisión sistemática de los documentos regulatorios
- 5) Se recomienda realizar una tabla comparativa con los argumentos de los diferentes documentos regulatorios para facilitar el análisis de información y encontrar la respuesta a la pregunta planteada

Revisar el anexo 5. Ejemplos para utilizar lineamientos internacionales y documentos regulatorios locales como herramientas de consulta

Discusión

A nivel internacional, las principales compañías farmacéuticas enfrentan el reto del vencimiento de las patentes de sus principales productos, lo que ha generado que incremente la presencia de los medicamentos genéricos en el mercado.

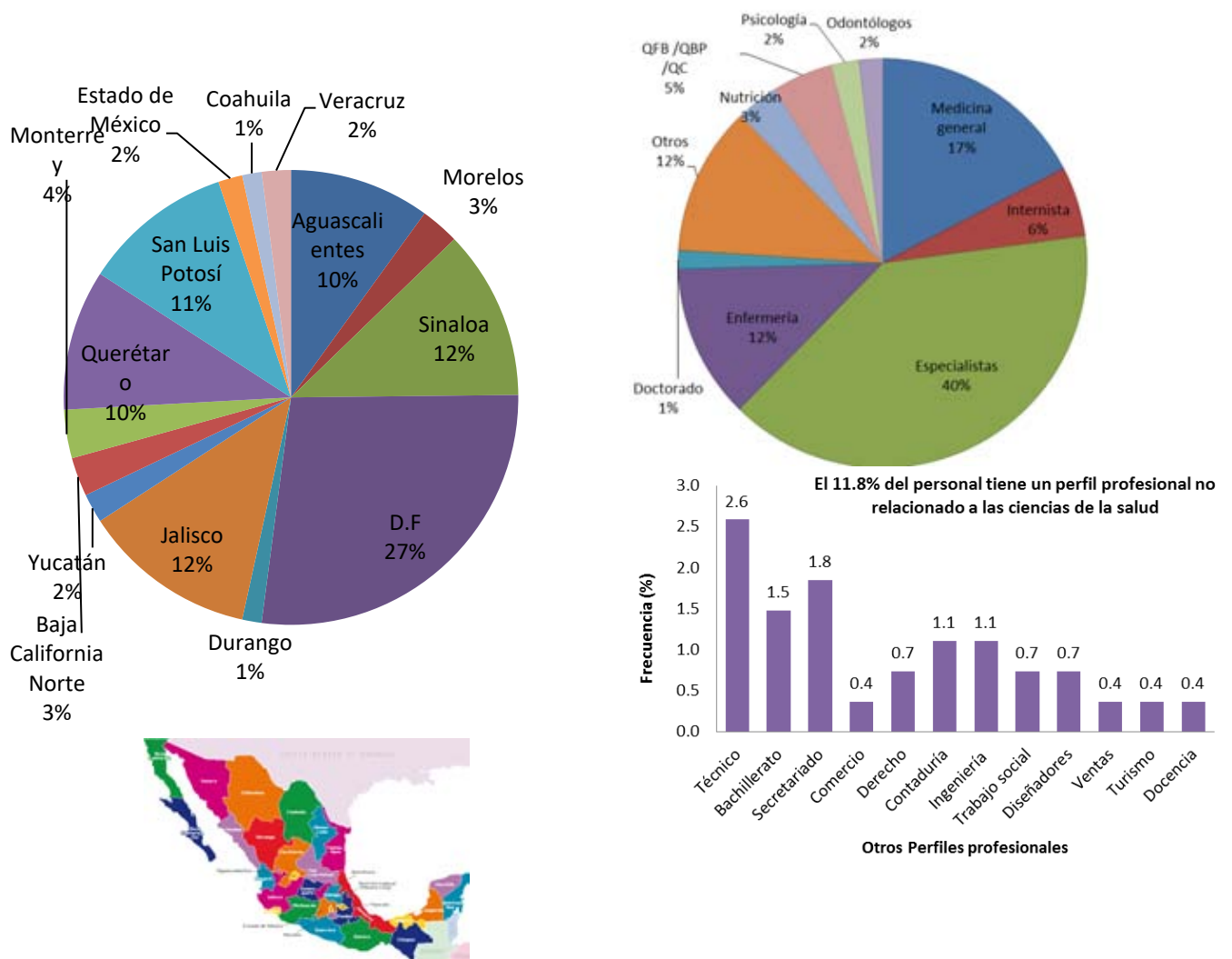
En respuesta a ello, se espera que las empresas farmacéuticas diversifiquen sus líneas de negocios, aumenten su presencia en mercados emergentes y busquen desarrollar medicamentos innovadores y especializados basados en la biotecnología, lo que se refleja como un incremento en el número de protocolos que se ejecutan en el país.

Este proyecto de entrenamiento aspira producir un pequeño cambio en la realidad de la investigación clínica en México, brindando herramientas a aquellos profesionales que comienzan a incursionar en la ejecución de los protocolos, buscando beneficiar a un mayor número de pacientes que participan en los protocolos de investigación y en el sentido más ambicioso, si la molécula en investigación llega a comercializarse, beneficiar a toda la sociedad mexicana en la que la población pueda tener acceso a nuevos recursos terapéuticos gracias a la innovación.

La construcción de este proyecto descansa, fundamentalmente, en el desconocimiento de los profesionales en los centros de la investigación de todas las consideraciones científicas, metodológicas, éticas y legales así como de las actividades y procesos que se llevan a cabo cuando se ejecuta un protocolo de investigación clínica, que se ve reflejado en la ausencia de certificados por parte de los miembros del equipo en un CI que acrediten el entrenamiento en GCP.

En enero de 2016 se mapearon los sujetos que son candidatos a tomar el curso en GCP, los resultados demuestran que el 73% de los posibles candidatos se encuentran en el interior de la república, 28% en la Ciudad de México, el 88% tiene una formación académica relacionada con las ciencias de la salud, 46% son médicos con alguna especialidad y sólo 1% son profesionales con doctorado.

Gráfica 10. Mapeo demográfico y perfil profesional de 50 Centros de Investigación



Fuente: Elaboración propia, datos obtenidos de archivo Novartis.

Las perspectivas de éxito son elevadas ya que actualmente en México no existe una institución/organización/asociación que brinde una capacitación para el personal que labora en el centro de investigación sobre el fundamento de las Buenas Prácticas Clínicas, y por otro lado la iniciativa de TransCelerate para el entrenamiento y calificación del personal en los centros de investigación es muy escueta, por otra parte, los entrenamientos en GCP's de Novartis a nivel global constan de un CD (Compact Disc) con un entrenamiento de 30 min donde se muestran los lineamientos de la Guía ICH E6 (R2). A nivel local, los equipos en Novartis se han generado "Escuelas de Investigadores" que son sesiones presenciales de 6 a 8 horas donde se entrena a los investigadores en BPC.

Las estrategias de entrenamiento que se han utilizado hasta la fecha tienen tantas ventajas como desventajas:

- El CD brinda un contenido básico, es poco amigable, no está actualizado y no se pueden utilizar otros recursos para reforzar el aprendizaje, el costo es muy bajo, el disco puede compartirse a todo el personal del sitio de investigación y todo el equipo de investigación puede imprimir su certificado al término del entrenamiento.
- Las escuelas de Investigadores son presenciales, tienen el contenido actualizado, pueden utilizarse diferentes recursos para reforzar el aprendizaje, tiene un costo elevado ya que involucran el costo del traslado, hospedaje y alimentos del investigador - si sólo se realizan sesiones para los Investigadores- o de los entrenadores si es que el entrenamiento será impartido para todo los miembros en un Centro de Investigación, usualmente

la respuesta es muy favorable, sobre todo cuando todos los miembros del equipo son considerados al entrenamiento y no sólo el Investigador Principal, hay buena disposición para participar activamente e interés en profundizar en los contenidos, sin embargo el análisis detallado no se logra, ya que la duración de la sesión de entrenamiento está limitada.

Tabla 12. Costo y duración de cursos disponibles en el mercado

Curso BPC		País	Institución	Duración	Costo por matrícula Pesos MX	Costo por matrícula USD	Contacto
No	Presencial	México	Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey	100 h	39 255.00	2 084.71	http://www.itesm.mx/vps/wa/mconnect/ITESM/Tecnologico+de+Monterrey/Diplomados+y+Cursos/
No	Presencial	México	Universidad Iberoamericana	120 h	39 000.00	2 071.00	http://www.diplomados.ibero.mx/
Si	Presencial	México	UNAM	180 h	27 900.00	1 480.89	http://www.quimica.unam.mx/conf_espe2.php?o_rubrique=16&id_articulo=1709&color=227AB9
Si	Presencial	Brasil	INVITARE	160 h	31 625.00	1 679.05	http://www.invitare.com.br/porta/index.php?o_pfbot=om_wrapper&tema=7&lang=&mod=CursosAgendados&curso=332
Si	Presencial	Brasil	Instituto Racine	180 h	24 500.00	1 301.11	http://www.racine.com.br/ricursos/
Si	Presencial	Brasil	CEPIC	96 h	19 500.00	1 035.58	http://www.cepic.com.br/Cursos/Eventos/Details/CursoProfissionalizacaoEmPesquisa.aspx
No	Presencial	México	La Salle	24 h	7 865.00	417.68	http://lcv.lasalle.mx/
Si	On-line	Internacional	EuroTrials	16 h	4 000.00	212.42	http://www.eurotrials.com/course/
Si	On-line	Internacional	Infonética	Variable	2 165.00	115.00	http://www.onlinetecno.es/
Si	On-line	Internacional	Whitehall	6 h	1 896.00	101.00	http://www.whitehalltraining.com/training-good-clinical-practice-gcp-training-courses-online
Si	On-line	Internacional	CITI Program	Variable	1 883.00	100.00	https://www.citiprogram.org/index.cfm?pageID=90
Si	On-line	España	Universidad Autónoma de Madrid	Variable	1 789.50	95.05	https://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/BPCU2.html#FAQ-spanish
Si	On-line	Internacional	TransCelerate BioPharma Inc.	5 h	0.00	0.00	http://www.transceleratebiopharm.com/website-qualification-and-training/

Esta tabla permite realizar un análisis de costos y duración de cursos impartidos en una modalidad on-line o presencial en universidades, e instituciones mexicanas y en el extranjero. La tendencia indica que los cursos presenciales tienen una duración y costo superior a los cursos online.

Se calculó el precio por matrícula considerando que un dólar equivale a \$18.83 pesos mexicanos, y se decidió que era menos costosos y más adecuado generar el contenido y armar una plataforma para 300 personas que necesitaban entrenamiento en enero 2016.

Debido a las alternativas involucran un desabasto de información o un costo muy elevado se buscó explorar la opción de entrenar al personal de los Cl's a través de

un entrenamiento en línea, actualizado, completo, que permita motivar a todos los participantes a través de una plataforma amigable, cuyo contenido fuese inclusivo y compatible para que todos los roles que se encuentren involucrados en la ejecución de los protocolos (IP, Sbl, Co, etc.) brindar una herramienta flexible a través de la cual se puedan profundizar algunos tópicos relacionados con la Investigación clínica, que permita la nueva concepción de alumnos-usuarios y se tenga el contacto con expertos para la solución de dudas y en la que todos los participantes logren terminar el entrenamiento y obtener una certificado ya que Novartis no es miembro de TransCelerate BioPharma Inc.

El contenido de este proyecto ha sido evaluado y aprobado por diferentes expertos que pertenecen al equipo de expertos en investigación clínica de Novartis México, el cual ya tiene identificada la recurrencia de los patrones explícitos e implícitos durante la ejecución de estudios clínicos que están relacionados con el incumplimiento de criterios establecidos por ICH, los expertos me brindan las directrices para el desarrollo del contenido que debe colocarse en el entrenamiento.

No hay que dejar a un lado que aunque el contenido de la plataforma representa una fortaleza para este proyecto, también puede convertirse en su mayor debilidad, mantener a todos los participantes motivados para realizar el entrenamiento on-line por 100 horas, durante 25 semanas será un reto.

El éxito o fracaso de este proyecto de innovación educativa tiene ante sí como reto principal la forma en que los diferentes actores interpretan, redefinen, filtran y dan forma al contenido, ya que aspira a producir cambios de actitud, prácticas y

valores humanos que son más difíciles de manejar e introducir que la información. Por eso, interpretar y evaluar los resultados que se presenten desde la teoría del proyecto es solo el primer paso, para ampliar y enriquecer esta perspectiva debemos recurrir al conocimiento acumulado de la ejecución del proyecto, así como los resultados de entrenamientos previos y las opiniones de los diferentes profesionales en los sitios de la investigación que recibirán el entrenamiento. Una vez terminada la primera ronda de entrenamiento será necesario revisar los resultados, los alumnos aprobados y el total de certificaciones obtenidas que permitirán verificar el cumplimiento de los objetivos prometidos, el buen uso de los recursos asignados y de igual manera contribuyen como antecedente para decidir sobre la continuidad o no del proyecto.

Conclusiones

La investigación clínica se encuentra en constantes cambios, por naturaleza global, el conocimiento funge como factor clave para determinar la seguridad, prosperidad y calidad del servicio que brindan los Centros de Investigación a los patrocinadores, por lo que se utilizan las nuevas tecnologías de la información que posibilitan el rápido intercambio de investigación y acentúa un modelo de enseñanza-aprendizaje que acentúa la implicación activa de los participantes en el proceso de aprendizaje, en el proceso se brinda atención a las destrezas intelectuales a través del contacto con los expertos que actúan como orientadores y mediadores que impulsan el desarrollo de competencias y el apego a la Buena Práctica Clínica en investigación.

La incorporación de nuevos materiales y el uso de las TIC para el entrenamiento, son un parteaguas para los procesos de innovación de las estrategias de enseñanza-aprendizaje en investigación clínica. Sin embargo, el uso de nuevos materiales o de las últimas tecnologías son la punta del iceberg, este proyecto se basa en la capacidad de los participantes de aprender y adaptarse a estos entrenamientos on-line, ya que se requiere de una flexibilidad para pasar de entrenamientos básicos e insuficientes (como el CD) o presenciales, a tener un entrenamiento a distancia, la flexibilidad también impacta la capacidad de las personas para aprender autónomamente a través de una variedad de materiales.

Ya se están integrando los primeros cuatro módulos de la plataforma de entrenamiento, se están armando los últimos tres módulos así como los talleres semanales.

Para corroborar la eficacia de este entrenamiento es necesario el inicio del curso, el cual nos brindará evidencias para la mejora del proyecto durante su ejecución y valorar la viabilidad de prolongar el ciclo de vida del proyecto.

Anexo 1. Listado de talleres semanales

Módulo 1 Proceso I+D	
1	Terapia Génica
2	Propiedad Industrial
3	Importación de medicamento, Cadena fría, recepción de medicamento y control de temperatura
4	Impacto social y económico al conducir estudios de Investigación clínica en México /Beneficios para el país de traer investigación farmacéutica y competitividad de México en Investigación
Módulo 2 Metodología	
5	Factibilidad de conducción de un estudio clínico de acuerdo a los planes estratégicos de desarrollo de un patrocinador
6	Conceptos básicos de los estudios postcomercialización (Fase IV), IITs, Uso Compasivo
7	Temas selectos para estudios oncológicos
8	Cómo elegir el estudio adecuado
9	Impacto del adecuado reporte de Eventos Adversos y AES
10	Análisis de Casos: artículos NEJM
Módulo 3 Bioética	
11	Casos Bioética PAHO
12	Notas médicas
13	Temas selectos para estudios oncológicos
14	Taller Consentimiento Informado
Módulo 4 Regulación	
15	Actualización a las GCP's
16	Errores en la documentación para el armado paquetes regulatorios y la aprobación de protocolos por parte de COFEPRIS
17	Análisis comparativo de los requisitos regulatorios para la conducción de estudios clínicos en America Latina
Módulo 5 GCP	
18	Impacto de la no adherencia a las Buenas Prácticas Clínicas
19	Gestión de estudios y de sitios de investigacion. Gestionar giesgos y mejorar la calidad en la conducción de un estudio
Módulo 6 Monitoreo	
20	Como ser un sitio de investigación globalizado
21	Monitoreo basado en riesgos y el perfil del monitor del futuro
Módulo 7 Centros de Excelencia	
22	Aplicación de los principios de liderazgo, gestión de personal y mentoría en un ambiente de trabajo
23	Inteligencia emocional
24	Estrategias de reclutamiento
25	Roles y Responsabilidades del equipo de Investigación durante las Inspecciones
26	Innovation and technology sponsor and patient

Anexo 2. Resumen de las teorías éticas

Ética de la virtud/ Ética natural - Aristóteles

- Según Aristóteles el bien del hombre no consiste en tener buenas acciones si no en ser un hombre en el sentido completo, pleno, totalmente realizado, y en la medida posible, perfecto.
- La guía adecuada para la vida es la eudaimonía –traducida como buena vida, felicidad o bienestar– y es posible lograrla a través de la práctica de buenos hábitos y el desarrollo del carácter , este último se forma a partir de virtudes morales como la justicia, fortaleza, templanza, prudencia, generosidad, etc.
- La virtud consiste en el término medio entre dos vicios y no en el polo opuesto. Por ejemplo, el coraje se encuentra entre los extremos de la cobardía y la temeridad.

Deontología - Kant

- Kant menciona que DEBEN acatarse ciertos DEBERES, los cuales se pueden establecer de distintas formas.
- Nuestras obligaciones se derivan de nuestra responsabilidad de reconocer y proteger los diversos derechos.
- Todo acto hecho por deber excluye la influencia de las inclinaciones; nada permanece que pueda determinar la voluntad objetivamente, excepto la ley y nada subjetivo sino el respeto puro por esta ley práctica. *"el elemento subjetivo es la máxima de que yo debo seguir tal ley aun cuando esta contrarie todas mis inclinaciones"*
- Según Kant, los DEBERES se originan de la "Buena voluntad". La ley proviene de un sentido de deber moral a diferencia de cualquier otro deseo y además se impulsa por el "imperativo categórico"
- El imperativo categórico se enuncia en las siguientes 3 frases:
 - 1) Actúa sólo de manera que quieras que tus acciones se conviertan en una ley universal, aplicable a todas las personas en una situación similar.
 - 2) Actúa de manera que siempre trates a la humanidad (ya sea uno mismo u otro) tanto como medio de una acción, como un fin en sí mismo.
 - 3) Actúa como si fueras al mismo tiempo un miembro y rey de un *hipotético reino de los fines*; y, por tanto, sólo de manera tal que la máxima acción armonice con dicho reino, como si esas leyes fueran vinculantes para todos.

Consecuencialismo/Utilitarismo - Jeremy Bentham, James Mill y John S. Mill.

- Según los autores, la búsqueda del placer y el soslayo del dolor son valores UNIVERSALES y EMPIRICOS.
- El comportamiento ético se mide a través de un *cálculo hedonista* donde se considera la cantidad total de placer en el mundo frente al dolor, y debemos elegir la acción que aumente el placer en general (la totalidad del bien) en relación con el dolor neto producido.
- Es decir, las acciones no son ni buenas ni malas en cuanto a sus características intrínsecas; solo adquieren una calificación moral en virtud de sus resultados o consecuencias (consecuencialismo)
- La utilidad de una acción se entiende en términos de felicidad "las acciones son buenas en la medida que tienden a promover la felicidad" y "la mayor felicidad del mayor número es la medida para juzgar el bien y el mal" y la felicidad es *"el placer intentado y la ausencia de dolor"* mientras que la infelicidad es *"el dolor o la privación del placer"*

Anexo 3. Consideraciones para poblaciones vulnerables

Niños e Incapaces

- La participación de menores en una investigación deberá siempre tener un beneficio directo en el menor o será el único tratamiento disponible para el tratamiento de su enfermedad.
- También deberá asegurarse de que los resultados de la investigación que se pretende llevar a cabo en niños no podrían obtenerse con la participación de adultos.
- El uso de placebos debe estar científicamente justificado y no deben ser utilizados en sustitución de tratamientos efectivos.
- Para la realización de investigaciones en menores o incapaces, deberá en todo caso, obtenerse el escrito de consentimiento informado de quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor o incapaz de que se trate.
- Cuando la capacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, deberá obtenerse, además, su aceptación para ser sujeto de investigación, después de explicarle lo que se pretende hacer
- El asentimiento deberá estar firmado por los padres o el representante legal.
- Adicionalmente, los niños que puedan comprender la investigación propuesta, deben ser informados sobre la investigación, expresar sus dudas. Se debe considerar **la firma de asentimiento en menores de 7 a 18 años.**
- El **asentimiento no reemplaza el consentimiento de los padres.** En el texto del asentimiento se debe asegurar que la información proporcionada es apropiada para la comprensión de los niños.
- Cuando dos personas ejerzan la patria potestad de un menor, **sólo será admisible el consentimiento de una de ellas si existe imposibilidad fehaciente o manifiesta de la otra para proporcionarlo o en caso de riesgo inminentes para la salud o la vida del menor o incapaz.**
- En investigaciones relacionadas con la sexualidad en adolescentes o abuso sexual, el CEI debe asegurarse que el investigador tiene establecidas estrategias adecuadas para proteger la privacidad y la confidencialidad de los participantes.

Estudiantes y subordinados (trabajadores de laboratorios y hospitales, empleados, miembros de fuerzas armadas, reclusorios)

- Todas las estrategias de reclutamiento deben ser estipuladas y revisadas.
- Es un requisito para la aprobación del protocolo, una declaración por escrito del jefe inmediato o la autoridad correspondiente de que no ha existido coacción.
- Es importante considerar para el grupo de subordinados y estudiantes la cuestión de confidencialidad de los datos de investigación, dependiendo de la naturaleza del estudio y de la información recolectada. Una violación a la confidencialidad puede afectar las posibilidades de empleo de la persona, su desarrollo profesional, planes de estudio o relaciones sociales dentro de la comunidad escolar o del hospital. El CEI pondrá especial atención a los planes para salvaguardar la seguridad de los datos.

Investigación en comunidades

- Serán admisibles cuando el beneficio esperado para ésta sea razonablemente asegurado y cuando los estudios efectuados en pequeña escala no hayan producido resultados concluyentes.
- En las investigaciones en comunidades, el investigador principal deberá obtener la aprobación de las autoridades de salud y otras autoridades civiles de la comunidad a estudiar, además de obtener la carta de consentimiento informado
- En el Comité de Ética deberá participar uno o más miembros de la población en estudio, capaz de representar los valores morales, culturales y sociales del grupo en cuestión
- Los resultados de la investigación no deben ser utilizados en perjuicio de los individuos participantes
- Cuando los individuos que conforman una comunidad no tengan la capacidad para comprender las implicaciones de participar en una investigación, la Comisión de Ética de institución a la que pertenece el investigador principal, podrá autorizar o no que el escrito de consentimiento informado de los sujetos sea obtenida a través de una persona confiable con autoridad moral sobre la comunidad. En caso de no autorizarse por la Comisión, la investigación no se realizará. Por otra parte, la participación de los individuos será enteramente voluntaria y cada uno estará en libertad de abstenerse o dejar de participar en cualquier momento del estudio.

Mujeres embarazadas y fetos

- La investigación en mujeres embarazadas y fetos solamente estará permitida si ésta representa una oportunidad para entender, prevenir o aliviar alguna patología grave.
- Las mujeres embarazadas no deberán ser excluidas de las investigaciones si los riesgos para el feto son mínimos, el consentimiento informado deberá mencionar el posible riesgo para el feto.
- Para el uso de materiales biológicos derivados de abortos el consentimiento informado deberá ser independiente del que se otorgue para realizar el aborto y no deberá incluir una compensación económica.
- Para realizar investigaciones en mujeres embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio y lactancia, en nacimientos vivos o muertos, en la utilización de embriones, óbitos o fetos y para la fertilización asistida, **se requiere obtener la carta de consentimiento informado de la mujer y de su cónyuge o concubinario**, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido en su caso.
- El consentimiento del cónyuge o concubinario sólo podrá dispensarse en caso de **incapacidad o imposibilidad fehaciente o manifiesta para proporcionarlo**, porque el **concubinario no se haga cargo de la mujer**, o bien, **cuando exista riesgo inminente para la salud o la vida** de la mujer, embrión, feto o recién nacido.
- Sólo con la autorización del CEI podrá modificarse el método para terminar el embarazo con propósitos de investigación, cuando tales modificaciones signifiquen un riesgo mínimo para la salud de la madre y no representen riesgo alguno para la sobrevivencia del feto, y en todo caso **queda estrictamente prohibido otorgar estímulos monetarios o de otro tipo para interrumpir el embarazo**, por el interés de la investigación o por otras razones.
- Los investigadores no tendrán autoridad para decidir sobre el momento, método o procedimiento empleados para terminar el embarazo, ni participarán en decisiones sobre la viabilidad del feto;
- Los fetos serán sujetos de investigación solamente si las técnicas y medios utilizados proporcionan la máxima seguridad para ellos y la embarazada.
- Las investigaciones en mujeres el puerperio se permitirán cuando no interfieran con la salud de la madre y del recién nacido.
- Las investigaciones en mujeres durante la lactancia serán autorizadas cuando no exista riesgo para el lactante o cuando la madre decida no amamantarlo, se asegure su alimentación por otro método y se obtenga la carta de consentimiento informado
- Para investigaciones clasificadas como riesgo mayor que el mínimo: debe certificarse que las mujeres no están embarazadas, previamente a su aceptación como sujetos de investigación, y disminuir en lo posible las posibilidades de embarazo durante el desarrollo de la investigación.
- Las investigaciones en mujeres embarazadas, con beneficio terapéutico relacionado con el embarazo, se permitirán cuando: 1) tengan por objeto mejorar la salud de la embarazada con un riesgo mínimo para el embrión o feto, o 2) estén encaminadas a incrementar la viabilidad del feto, con un riesgo mínimo para la embarazada.

Personas en situación de cárcel

- Es conveniente que en la sesión CEI en la que se revisa un protocolo cuente con un representante con experiencia para revisar los aspectos éticos de este grupo de individuos.
- Los requisitos específicos para el consentimiento informado en estos individuos son:
 - Asegurar que **los riesgos son equivalentes a los que se aprobarían para cualquier individuo**.
 - Revisar y asegurar que **no existe manipulación** de parte de las autoridades u otros prisioneros.
 - **Evitar que cualquier ventaja** durante el encarcelamiento en las condiciones de vida, atención médica, alimentos, etcétera, **ejercen influencia indebida**.
 - Asegurar que **no existen ventajas para alcanzar libertad provisional** al participar en la investigación.

Anexo 4. Requisitos del proceso de consentimiento informado según la regulación nacional y los lineamientos Internacionales.

ICH – GCP E6	México - RLGSMIS
<ol style="list-style-type: none"> 1) De que el estudio involucra investigación. 2) El objetivo del estudio. 3) Tratamiento(s) del estudio y la probabilidad de una asignación aleatoria a cada tratamiento. 4) Los procedimientos del estudio que se van a seguir, incluyendo todos los procedimientos invasivos. 5) Las responsabilidades del sujeto. 6) Los aspectos del estudio que sean experimentales. 7) Los riesgos o inconveniencias razonablemente previstos para el sujeto y, cuando sea el caso, para el embrión, feto o lactante. 8) Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se pretende un beneficio clínico para el sujeto, él/ella tendrán que estar conscientes de esto. 9) Procedimiento(s) o tratamiento(s) alternativo(s) disponible(s) para el sujeto y sus beneficios y riesgos potenciales importantes. 10) La compensación y/o tratamiento disponible para el sujeto en el caso de una lesión relacionada con el estudio 11) El pago prorrateado anticipado si lo hubiera al sujeto por participar en el estudio. 12) El pago de los gastos anticipados si los hubiera al sujeto por participar en el estudio. 13) Que la participación del sujeto en el estudio es voluntaria y que el sujeto puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho. 14) Que se les permitirá el acceso directo a monitor(es), auditor(es), al CRI/CEI y a la(s) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) La justificación y los objetivos de la investigación 2) Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales; 3) Las molestias o los riesgos esperados; 4) Los beneficios que puedan observarse; 5) Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto; 6) La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto; 7) La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento; 8) La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad; 9) El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando; 10) La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños

autoridad(es) regulatoria(s) a los registros médicos originales del sujeto para verificación de los procedimientos y/o datos del estudio clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables y que, al firmar una forma de consentimiento de informado escrita, el sujeto o su representante legalmente aceptado está autorizando dicho acceso.

- 15) Que los registros que identifican al sujeto se mantendrán en forma confidencial y, hasta donde lo permitan las leyes y/o regulaciones aplicables, no se harán del conocimiento público. Si los resultados del estudio se publican, la identidad del sujeto se mantendrá confidencial.
- 16) Que el sujeto o su representante legalmente aceptado será informado de manera oportuna si surgiera alguna información que pudiera ser relevante para el deseo del sujeto de continuar su participación en el estudio.
- 17) La(s) personas a contactar para mayor información referente al estudio y a los derechos de los sujetos del estudio y a quien contactar en caso de algún daño relacionado con el estudio.
- 18) Las circunstancias y/o razones previstas bajo las cuales se puede dar por terminada la participación del sujeto en el estudio.
- 19) La duración esperada de la participación del sujeto en el estudio.
- 20) El número aproximado de sujetos involucrados en el estudio.

que la ameriten, directamente causados por la investigación, y

- 11) Que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Anexo 5. Ejemplos para utilizar lineamientos internacionales y documentos regulatorios locales como herramientas de consulta

Caso 1: Ejemplo para usar documentos internacionales como herramientas de consulta

Es bien conocido que en México se necesita tener dos testigos presentes cuando se lleva a cabo el proceso de consentimiento informado pero ¿es cierto que en otros partes del mundo es obligatorio tener al menos un testigo?

Una vez que se ha planteado la pregunta, se procede a hacer una revisión documental, en este caso como la pregunta hace referencia a “otras partes del mundo” entonces, hay que revisar los lineamientos internacionales y posteriormente se hace una tabla comparativa como la siguiente:

Tabla 13. Ejemplo del uso de lineamientos internacionales como herramientas de consulta.

Documento	Párrafo
Nuremberg	El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial. Esto quiere decir que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar su consentimiento; que debe estar en una situación tal que pueda ejercer su libertad de escoger, sin la intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor coercitivo o coactivo; y que debe tener el suficiente conocimiento y comprensión del asunto en sus distintos aspectos para que pueda tomar una decisión consciente. Esto último requiere que antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto que va a ser sometido al experimento hay que explicarle la naturaleza, duración y propósito del mismo, el método y las formas mediante las cuales se llevará a cabo, todos los inconvenientes y riesgos que pueden presentarse, y los efectos sobre su salud o persona que puedan derivarse de su participación en el experimento.

Belmont	<p>No hay duda sobre la importancia del consentimiento informado pero persiste una polémica sobre su naturaleza y posibilidad; no obstante, hay acuerdo amplio en que el proceso del consentimiento contiene tres elementos: a) información; b) comprensión; c) voluntariedad. Si la comprensión está severamente limitada como ocurre en casos de inmadurez o incapacidades mentales, puede ser necesario tomar alguna disposición especial; cada clase de sujetos que uno pudiera considerar incompetentes (ejemplos: infantes, niños pequeños, pacientes mentalmente incapacitados o terminalmente enfermos o comatosos) debe manejarse según sus propias circunstancias. Sin embargo, aún para tales personas el respeto exige que se les brinde la oportunidad de elegir, hasta el punto que sean capaces, si participan o no en la investigación. Las objeciones de estos sujetos a su participación deben ser respetadas a menos que la investigación entrañe el brindarles una terapia que de otra forma no está disponible.</p> <p>El respeto por las personas también requiere que se busque el permiso de terceros para proteger a los sujetos del daño. Tales personas son por lo tanto respetadas reconociendo sus propios deseos y por el uso de terceros; en ambos casos se busca proteger del daño.</p> <p>Los terceros escogidos debieran ser quienes más probablemente entienden la situación del sujeto incompetente y actúan en beneficio de éste. A la persona autorizada para actuar en nombre del sujeto debe dársele la oportunidad de observar cómo se lleva a cabo la investigación con el fin de que pueda retirar al sujeto si considera que ello va en bien de éste.</p>	http://www.unav.es/cdb/usotbelmont.html
Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos	<p>En todos los casos, se recabará el consentimiento previo, libre e informado de la persona interesada. Si ésta no está en condiciones de manifestarlo, el consentimiento o autorización habrán de obtenerse de conformidad con lo que estipule la ley, teniendo en cuenta el interés superior del interesado.</p> <p>Si en conformidad con la ley una persona no estuviese en condiciones de expresar su consentimiento, sólo se podrá efectuar una investigación sobre su genoma a condición de que represente un beneficio directo para su salud, y a reserva de las autorizaciones y medidas de protección estipuladas por la ley. Una investigación que no represente un beneficio directo previsible para la salud sólo podrá efectuarse a título excepcional, con la mayor prudencia y procurando no exponer al interesado sino a un riesgo y una coerción mínimos, y si la investigación está encaminada a redundar en beneficio de la salud de otras personas pertenecientes al mismo grupo de edad o que se encuentren en las mismas condiciones genéticas, a reserva de que dicha investigación se efectúe en las condiciones previstas por la ley y sea compatible con la protección de los derechos humanos individuales.</p>	http://portal.unesco.org/es/ev.php?URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
Declaración de Helsinki	<p>Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.</p>	http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html
Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos	<p>La investigación científica sólo se debería llevar a cabo previo consentimiento libre, expreso e informado de la persona interesada. La información debería ser adecuada, facilitarse de forma comprensible e incluir las modalidades para la revocación del consentimiento. La persona interesada podrá revocar su consentimiento en todo momento y por cualquier motivo, sin que esto entrañe para ella desventaja o perjuicio alguno.</p>	http://portal.unesco.org/es/ev.php?URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
Guías CIOMS 2016	<p>With the approval of the research ethics committee, researchers must renew the informed consent of each participant if there is a substantive change in the conditions or procedures of the research, or if new information becomes available that could affect the willingness of participants to continue. In long-term studies, researchers should ensure at pre-determined intervals that each participant is willing to stay in the study, even if there are no changes in the design or objectives of the research.</p>	http://cioms.ch/ethical-guidelines-2016/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf

ICH E6

If a subject is unable to read or if a legally acceptable representative is unable to read, an impartial witness should be present during the entire informed consent discussion. After the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, is read and explained to the subject or the subject's legally acceptable representative, and after the subject or the subject's legally acceptable representative has orally consented to the subject's participation in the trial and, if capable of doing so, has signed and personally dated the informed consent form, the witness should sign and personally date the consent form. By signing the consent form, the witness attests that the information in the consent form and any other written information was accurately explained to, and apparently understood by, the subject or the subject's legally acceptable representative, and that informed consent was freely given by the subject or the subject's legally acceptable representative.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4.pdf

La tabla nos sirve para identificar diferencias en la redacción de los documentos, y podemos apreciar que en ningún caso se habla de la obligatoriedad de mantener siempre un testigo para realizar el proceso de consentimiento informado a menos de que el paciente o su representante legal no sepan leer.

Caso 2: Ejemplo para usar documentos internacionales y locales como herramientas de consulta

Usted pertenece al equipo de investigación en un Centro de Investigación y planea participar en un estudio clínico patrocinado por Pilorex, con código ZYXV1098 titulado “Estudio clínico controlado, aleatorizado, doble ciego en paralelo para comprobar la eficacia del control de la presión arterial sistólica de ZYXV1098 versus Amlodipina en pacientes hipertensos mayores de 65 años”. La planeación del estudio indica que FPFV se realizará el 2 de Feb de 2018 y se ha obtenido la carta de aprobación del protocolo por parte del Comité de Ética, sin embargo el 16 de Julio de 2017 el patrocinador le ha pedido que se comunique con el Comité y solicite una carta de no voto pues uno de los miembros de equipo pertenece al Comité. Ante esta situación usted solicita la carta no sin antes preguntarse, ¿está mal que un miembro del equipo de investigación pertenezca al Comité? ¿Cuál es la composición de un Comité de Ética? Como consecuencia, revisa la regulación local

y los lineamientos internacionales para realizar un análisis comparativo de la información, sus resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 14. Ejemplo del uso de documentos locales como herramientas de consulta.

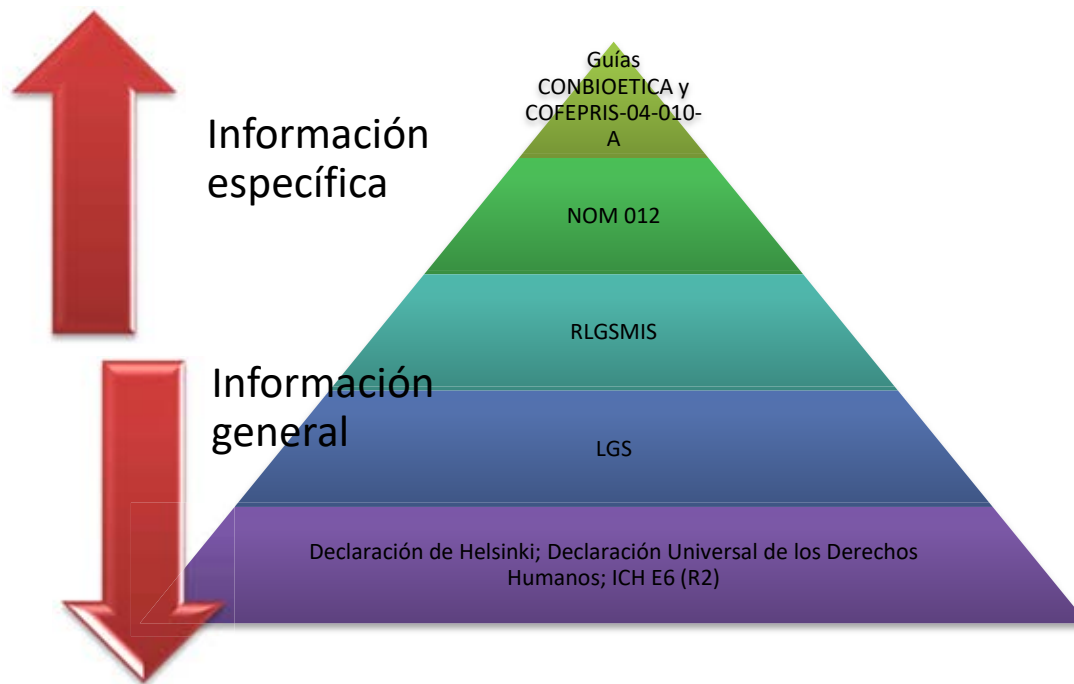
Documento	Párrafo	Fuente
Declaración de Helsinki	Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado.	http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html
Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos	Se deberían crear, promover y apoyar, al nivel que corresponda, comités de ética independientes, pluridisciplinarios y pluralistas	http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
ICH E6	<p>The IRB/IEC should consist of a reasonable number of members, who collectively have the qualifications and experience to review and evaluate the science, medical aspects, and ethics of the proposed trial. It is recommended that the IRB/IEC should include:</p> <p>(a) At least five members. (b) At least one member whose primary area of interest is in a nonscientific area. (c) At least one member who is independent of the institution/trial site.</p> <p>Only those IRB/IEC members who are independent of the investigator and the sponsor of the trial should vote/provide opinion on a trial-related matter.</p> <p>A list of IRB/IEC members and their qualifications should be maintained</p>	http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4.pdf
LGS	Los Comités Hospitalarios de Bioética y de Ética en la Investigación se sujetarán a la legislación vigente y a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética. Serán interdisciplinarios y deberán estar integrados por personal médico de distintas especialidades y por personas de las profesiones de psicología, enfermería, trabajo social, sociología, antropología, filosofía o derecho que cuenten con capacitación en bioética, siendo imprescindible contar con representantes del núcleo afectado o de personas usuarias de los servicios de salud, hasta el número convenido de sus miembros, guardando equilibrio de género, quienes podrán estar adscritos o no a la unidad de salud o establecimiento.	http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_270117.pdf
RLGSMIS	Los Comités de Ética en Investigación se integrarán por personal médico de distintas especialidades y por personas de las profesiones de psicología, enfermería, trabajo social, Sociología, antropología, filosofía o derecho que cuenten con capacitación en bioética, siendo imprescindible contar con representantes del núcleo afectado o de personas usuarias de los servicios de salud, hasta el número convenido por sus miembros, de conformidad con las disposiciones generales que al efecto emita la Secretaría.	ARTICULO 104.
NOM012	<p>En el caso de los Comités de Ética en la Investigación, se deberá observar lo dispuesto en la legislación vigente y en los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.</p> <p>Los miembros de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad deberán abstenerse de participar en la evaluación y dictamen de sus propias investigaciones.</p> <p>Cada Comité designará a la persona que ocupará el puesto de presidente, mismo que será responsable ante el titular de la institución o establecimiento, de las actividades que desarrolle dicho Comité.</p>	9.1.1, 9.2, 9.2.1, 9.2.2, 9.2.3, 9.2.4, 9.2.5, 9.2.7, 9.2.8, 9.2.10, 9.2.12

<p>Guía CONBIOETICA</p>	<p>El CEI deberá integrarse por personal médico, investigadores y profesionales de la salud, psicología, enfermería, trabajo social, sociología, antropología, filosofía y derecho, entre otras. Podrán o no estar adscritos al establecimiento. De preferencia con capacitación en ética en investigación y bioética.</p> <p>El CEI deberá contar con representantes del núcleo de personas afectado o de personas usuarias de los servicios de salud, hasta el número convenido de sus integrantes, procurando equilibrio de género.</p> <p>Corresponde a los integrantes, de acuerdo con sus áreas de formación, la precisión de los aspectos teóricos y metodológicos de los protocolos.</p> <p>El CEI se integrará por:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Presidente. •Vocales (mínimo cuatro, de entre los cuales se nombra al secretario). •Representante del núcleo afectado o de las personas usuarias de los servicios de salud. <p>El CEI, para el cumplimiento de sus funciones, se auxiliará de un Secretario (uno de los vocales) que será nombrado por el Presidente. Asimismo, se podrán invitar y consultar a especialistas internos o externos, cuya intervención se considere necesaria para la toma de decisiones relacionadas con los asuntos a tratar en las sesiones.</p>	<p>http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/registrocomites/Guia_CEI_pagina_da_con_forros.pdf</p>
<p>Guía COFEPRIS- 04-010-A</p>	<p>Listado de integrantes del Comité de ética en investigación. Deberá describirse la función de cada integrante del Comité, solo podrá firmar el dictamen el integrante autorizado para ello.</p> <p>Carta de no voto para cada miembro que sea parte del equipo de investigación. Cuando aplique, los miembros de los Comités deberán excusarse de participar en la evaluación o emisión de dictámenes de investigaciones en las que hayan participado</p>	<p>Punto 18 y 19</p> <p>http://207.248.177.30/tramites/FichaTramite.aspx?val=25717</p>

Con este caso podemos ejemplificar la manera en que los documentos regulatorios se van complementando entre sí, de manera que conforme se va disminuyendo la jerarquía de la pirámide de Kelsen la información en los documentos se vuelve cada vez más específica; por ejemplo, la composición de los comités según Helsinki es muy general sólo hace hincapié en la capacitación de los miembros y la naturaleza libre e independiente del comité, mientras que la guía de CONBIOETICA tiene información muy detallada sobre el número de integrantes del comité, los roles dentro del comité, la formación profesional de los miembros, y hace mención al equilibrio de género. De igual manera los enunciados de la guía de CONBIOETICA y los de Helsinki nos son contradictorios ni excluyentes entre sí, al

contrario, están alineados, lo que significa que al cumplir con la reglamentación de CONBIOÉTICA seguramente se cumplirá con Helsinki.

Figura 39. Relaciones sinérgicas, dependientes y complementarias de documentos regulatorios locales oficiales y no oficiales así como de lineamientos internacionales



Fuente: Elaboración propia

Ahora es momento de concretar las respuestas de las preguntas planteadas: ¿está mal que un miembro del equipo de investigación pertenezca al Comité? La respuesta es no, porque es válido que el miembro del equipo de investigación también sea miembro del comité de acuerdo con la NOM012, guía de COFEPRIS-04-010-A; y para evitar un sesgo en la evaluación de protocolos y la emisión de dictámenes es necesario que esos miembros no participen en las deliberaciones y esa exclusión es documentada a través de la carta de no voto. ¿Cuál es la composición de un Comité de Ética? Esta es una pregunta con una respuesta más elaborada en la cual se tienen varios aspectos.

- Debe haber 5 miembros (de los cuales 1 posee el rol del presidente, 1 de secretario y al menos 3 vocales)
- El CEI puede integrarse por personal médico, investigadores y profesionales de la salud, psicología, enfermería, trabajo social, sociología, antropología, filosofía y derecho, entre otras, al menos un miembro del comité debe tener como área primaria de interés un área no científica. (LGS, RLGSMIS,
- Al menos un miembro debe ser independiente del investigador, la institución o el patrocinador. (ICH E6 (R2), COFEPRIS)
- Debe haber al menos un representantes del núcleo afectado o de personas usuarias de los servicios de salud (LGS, RLGSMIS)
- Se debe guardar equilibrio de género (LGS)
- Se pueden invitar y consultar a especialistas internos o externos (Guía CONBIOETICA)
- Todos los miembros deben estar capacitados

Como se puede elucidar dependiendo de la naturaleza de las preguntas que se planten y su conocimiento sobre los documentos regulatorios la solución a un problema puede complicarse bastante, sin embargo, se espera que a través del mapeo de los documentos regulatorios clave y la estrategia para la búsqueda de información que le hemos compartido en este módulo usted tenga las herramientas necesarias para apegarse a la normatividad local y los lineamientos internacionales durante la ejecución del estudio.

Referencias

- Asociación Médica Mundial, AMW (2013) Declaración de Helsinki [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/index.html>
- Fuente: Ayres, C.E. (1918). The new era of fruitfulness in ethical thinking. *International Journal of Ethics*, 28(3), 373-392Brown TA. (2002) *Genomes*. 2nd edition. Oxford: Wiley-Liss. Chapter 4, Studying DNA. [On line] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21129/>
- Blass, B. (2015). *Basic Principles of Drug Discovery and Development*. Philadelphia, PA. United States of America: Elsevier Inc.
- CANIFARMA (2015) Actualización Normativa Helsinki [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://codigof.mx/actualizacion-normativa/>
- Centro de Prensa de la Organización Mundial de la Salud (2006) La Organización Mundial de la Salud anuncia nuevas normas para el registro de todas las investigaciones médicas con seres humanos [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr25/es/>
- Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, CCINSHAE. (S/F) Manual de integración y funcionamiento de los Comités de Investigación [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en http://www.ccinshae.salud.gob.mx/descargas/MANUAL_INTEGRACION_Y_FUNCIONAMIENTO_DE_CI_Final.pdf >
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS (2014) ¿Qué es COFEPRIS? [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://www.COFEPRIIS.gob.mx/COFEPRIS/Paginas/QueEsCOFEPRIS.aspx>

- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS (2016) Guía COFEPRIS-04-010-A para Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos con Medicamentos, Biológicos y Biotecnológicos [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <<http://www.COFEPRIIS.gov.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-A.sept2016.pdf>>
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS (2016) Guía COFEPRIS-04-010-C para Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos con nuevos recursos (estudio de materiales, injertos, trasplantes, prótesis, procedimientos físicos, químicos y quirúrgicos) y otros métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación que realicen en seres Humanos o en sus productos biológicos, excepto los farmacológicos [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <<http://www.COFEPRIIS.gov.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-C.sept2016.pdf>>
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS (2016) Guía COFEPRIS-04-010-D para Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos con Investigación sin riesgo (estudio observacionales que emplean técnicas, métodos de investigación documental y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los sujetos de investigación) [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <<http://www.COFEPRIIS.gov.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/COFEPRIS-04-010-D.sep2016.pdf>>

- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS (2016) Guía COFEPRIS-09-012 para la solicitud de modificación o enmienda a la autorización de protocolo de investigación [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://www.COFEPRI.S.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx>
- Comisión Nacional de Bioética, CONBIOETICA (2012) [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/index.html> >
- Comisión Nacional de Bioética, CONBIOETICA (2016) Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en < http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/registrocomites/Guia_CEI_paginada_con_forros.pdf >
- Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) (2016) International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <<http://cioms.ch/ethical-guidelines-2016/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>>
- Cruickshank C. (2009) Make Your Move: Taking Clinical Trials to the Best Location (Ideas and Insights) A.T. Kearney
- Diario Oficial de la Federación, DOF (5-02-2017) Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <<http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/index.htm>>

- Diario Oficial de la Federación, DOF (27-01-2017) Ley General de Salud [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/index.htm>
- Diario Oficial de la Federación, DOF (09-04-2012) Ley de Propiedad Industrial [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/index.htm>
- Diario Oficial de la Federación, DOF (15-10-2012) NOM-004-SSA3-2012. Del expediente clínico. [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5272787&fecha=15/10/2012
- Diario Oficial de la Federación, DOF (15-08-2016) NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013
- Diario Oficial de la Federación, DOF (21-11-2012) NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5278341&fecha=21/11/2012
- Diario Oficial de la Federación, DOF (07-06-2016) NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5440183&fecha=07/06/2016
- Diario Oficial de la Federación, DOF (23-09-2016) PROY-NOM-220-SSA1-2015, Instalación y operación de la farmacovigilancia [En línea] Recuperado Enero 2017.

- Disponible en http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5453679&fecha=23/09/2016
- Diario Oficial de la Federación, DOF (02-04-2014) Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, RLGSMIS [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regla.htm>
 - Diario Oficial de la Federación, DOF (09-12-2016) Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, RLGSMPSAM [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regla.htm>
 - Dvorin, N. (2016). Who's Running The Trials: Top Industry Sponsors (Analysis). In Vivo pharma intelligence, 15 Jul.
 - European Medicines Agency. Science Medicine Health (2017) Scientific guidelines [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp
 - FDA. *Missing Data Issues in Regulatory Clinical Trials* (Febrero 2015). [En línea] Recuperado 24 Agosto 2016. Disponible en http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/symposium/pdf/20150213/20150213_3.pdf
 - Flores Miranda, José Rivelino. La importancia de la regulación sanitaria para el derecho a la salud (Oct 2015). Código F. Revista digital de CANIFARMA, México [En línea] Recuperado 23 Noviembre 2016. Disponible en

<http://codigof.mx/regulacion-sanitaria-eje-fundamental-de-la-industria-farmaceutica/>

- García García, José Antonio et. al. (2014) Metodología de la Investigación bioestadística y bioinformática en ciencias médicas y de la salud (segunda edición) México: Mc Graw Hill
- Glantz, S. A. (2005). *Bioestadística* (Sexta edición). México: McGraw-Hill Companies, Inc.
- González De Dios, J. González-Muñoz, M., Alonso-Arroyo, A., & Aleixandre-Benavent, R. (2014). Comunicación científica (XVI). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (3): Material, métodos y resultados. *Acta Pediátrica Española*, 72(9), 203-208.
- Goodman, Luis Stanford. Gilman, Alfred. Et. al. (2015) *Goodman & Gilman : manual de farmacología y terapéutica*. (2ª Edición). D.F., México: Mc Graw – Hill Interamericana
- Hernández Chávez, Abel. (2013) *Farmacología general: una guía de estudio*. México: McGraw-Hill Interamericana. ProQuest ebrary. Web. 2 March 2016.
- INEGI. Consulta Interactiva de datos de las Causas detalladas de Mortalidad. Características de la defunción y del Fallecido Serie histórica desde 1990 al 2014. [En línea] Consultado 3 de Mayo de 2016. Disponible en http://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/Proyectos/bd/continuas/mortalidad/MortalidadGeneral.asp?s=est&c=11144&proy=mortgral_mg
- INEGI. Principales resultados de la Encuesta Intercensal 2015 de los Estados Unidos Mexicanos [En línea] Consultado 25 de Agosto de 2016. Disponible en

http://internet.contenidos.inegi.org.mx/contenidos/Productos/prod_serv/contenido/s/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/702825078966.pdf

- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH (2016) Guideline E6. Good Clinical Practices [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>>
- Knapp, D.E.; Knapp, D.A., M.K. Speedie, Yaeger D.M. y Baker, C. L. (1979). Relationship of inappropriate drug prescribing to increase length to hospital stay. *Am J. Hosp. Pharm.*, 36, 1334-1337.
- Koepsell, D. R., & Ruiz de Chavez, M. H. (2015). *Ética De La Investigación Científica. Integridad Científica (1a Edición)*. México, Distrito Federal: Comisión Nacional de Bioética/Secretaría de Salud. <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Library of Congress. Federal Research Division the U.S. Government (2014). Nuremberg Trials. [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://www.loc.gov/rr/frd/Military_Law/Nuremberg_trials.html>
- Lavados Montes, Manuel. (1993) *Ética clínica: fundamentos y aplicaciones*. Santiago de Chile: Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina.
- Lopez, M., Guerrero, J. L., Familiar, I. M., Jung-Cook, H., Corona-Vázquez, T., & Alonso-Villatela, M. E. (2004). *Farmacogenómica: búsqueda de la terapia personalizada*. *Rev Neurol*, 39(11), 1063-1071.
- Martínez Rodríguez, M. (2015). *Análisis bioético de la investigación clínica que desarrolla la industria farmacéutica en México. Perspectiva del monitor clínico*. Universidad Nacional Autónoma de México.

- Molenberghs, Geert & Kenward, M. G. (2007). *Missing Data in Clinical Studies*. UK, London: John Wiley & Sons, Ltd.
- Murray, T. H. (2003). An Olympic tail? *Nat Rev Genet*, 4 (July), 494. <http://doi.org/10.1038/nrg1135>
- Naciones Unidas (1948) Declaración Universal de Derechos Humanos [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <<http://www.un.org/es/universal-declaration-human-rights/>>
- Normateca Nacional (2017) Disposiciones vigentes [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://www.normateca.gob.mx/NF_Disposiciones.php?Status=1>
- Organización de las Naciones Unidas para la Educación la Ciencia y la Cultura, UNESCO (1977) Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html>
- Organización Mundial de la Salud (2006) La Organización Mundial de la Salud anuncia nuevas normas para el registro de todas las investigaciones médicas con seres humanos [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr25/es/>>
- Ou-Yang, S.-S., Lu, J.-Y., Kong, X.-Q., Liang, Z.-J., Luo, C., & Jiang, H. (2012). Computational drug discovery. *Acta pharmacologica Sinica*, 33(9), 1131-40. <http://doi.org/10.1038/aps.2012.109>
- Panamerican Health Organization, PAHO. Códigos internacionales de ética de la investigación : Código de Nuremberg. *Pan American Journal of Public Health* [En

[En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en
<<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/16806>>

- Panamerican Health Organization, PAHO (2015) Estrategia de cooperación de la Organización Panamericana de la Salud / OMS, México 2015-2018. [En línea] Recuperado Diciembre 2016. Disponible en http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/7667/CCSMEX_2015-2018.pdf?ua=1
- Rang & Dale. (2008) *Farmacología* (6a Edición) Barcelona, España: Elsevier
- Raviña Rubira, E. (2008). *Medicamentos: un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*. Compostela, España: Universidad de Santiago de Compostela.
- Rial Barbueta, A., & Varela Mallou, J. (2008). *Estadística práctica para la investigación en ciencias de la salud* (1a edición). Coruña, España: Netbiblo, S.L.
- Rodríguez-Arias, D., Moutel, G., & Hervé, C. (2008). *Ética y experimentación con seres humanos* (Traducción). España: Editorial Desclée de Brouwer. S.A.
- Romero M., Carlos., Yáñez C., Esther., Blasco C., Isabel. & García-Hoz J., Carlota. (2015) *Bioquímica conceptos esenciales*. (2ª Edición) Madrid, España: Editorial Panamericana,
- Silva. H. en representación de Jointtt Task Force Clinical Trials Competence, U.S.A. en Segundo Congreso Nacional en Investigación Clínica, APEIC. Ciudad de México, 19-20 de Mayo, 2016. <https://www.apeic.org/eventos-pasados/>
- Sonstein, S. a, Seltzer, J., Li, R., Silva, H., Jones, C. T., & Daemen, E. (2014). *Moving from Compliance to Competency. Clinical Researcher*, (June), 17-23. <http://doi.org/10.14524/CR-14-00002R1.1>

- U.S. Government Publishing Office, GPO (1999) Code of Federal Regulations (annual edition) Title 21 - Food and Drugs [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <
<https://www.gpo.gov/fdsys/search/pagedetails.action?collectionCode=CFR&searchPath=Title+21&granuleId=&packageId=CFR-1999-title21-vol1&oldPath=Title+21%2FChapter%2FSubchapter+A%2FPart+1&fromPageDetails=true&collapse=false&ycord=964> >
- U.S. Department of Health and Human Services (1979) The Belmont Report [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en <
<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/>>
- U.S. Food and Drug Administration (200) Science and Research. Educational Materials. Comparison of FDA and HHS Human Subject Protection Regulations [En línea] Recuperado Enero 2017. Disponible en
<https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/EducationalMaterials/ucm112910.htm> >
- Velarde Arroyo, Gustavo. Una política Industrial y Comercial (Oct 2015). Código F. Revista digital de CANIFARMA, México [En línea] Recuperado 23 Noviembre 2016. Disponible <http://codigof.mx/una-politica-industrial-y-comercial/>
- Walsh, G. (2014). Biopharmaceutical benchmarks 2014. *Nature biotechnology*, 32(7), 992-1000. <http://doi.org/10.1038/nbt0910-917>
- Woodin, Karen E.; Schneider, J. C. (2008). *The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research* (Second). Boston, MA.: Center Watch.