



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA EN TECNOLOGÍA Y
DISEÑO DEL ESTADO DE JALISCO, A.C.



Revisión de la normatividad en investigación clínica y de las guías de
Buenas Prácticas Clínicas para elaborar las herramientas de
evaluación del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas en un
Centro de Investigación Privado.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

Q.F.B. Rosa Isela Arévalo Vargas

Director: M. en C. María Isabel Gracia Mora.
Codirector: M. en C. José Herrera Rodríguez.
Asesores: M. en C. Francisco Sánchez Bartéz
Dra. en C. Azucena Ibeth Carballo Villalobos

GUADALAJARA, JALISCO, JULIO, 2021

JUNTA DIRECTIVA

Director: M. en C. María Isabel Gracia Mora.

Codirector: M. en C. José Herrera Rodríguez.

Asesores: M. en C. Francisco Sánchez Bartéz

Dra. en C. Azucena Ibeth Carballo Villalobos



GOBIERNO DE
MÉXICO



CONACYT
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



Guadalajara, Jalisco, a 6 de julio de 2021
CP/715/2021

ROSA ISELA ARÉVALO VARGAS

ESTUDIANTE DE LA MAESTRÍA EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
NÚMERO DE MATRÍCULA 1804SG6464
PRESENTE

Por este medio le informo que el trabajo recepcional **“Revisión de la normatividad en investigación clínica y de las guías de buenas prácticas clínicas para elaborar las herramientas de evaluación del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas en un centro de investigación privado”** desarrollado bajo la dirección del siguiente comité tutorial:

M.C. María Isabel Gracia Mora. Directora
M.C. José Herrera Rodríguez. Co-director
M.C. Francisco Sánchez Bartéz. Asesor
Dra. Azucena Ibeth Carballo Villalobos. Asesora

ha sido aprobado para su impresión definitiva y defensa correspondiente para la obtención del grado de Maestra en Investigación Clínica.

Sin otro particular, aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Mtra. Fátima Gabriela Ordóñez de la Cruz
Coordinadora de Posgrados





Guadalajara, Jalisco a 29 de junio de 2021

CONSEJO INSTITUCIONAL DE POSGRADO
DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA EN TECNOLOGÍA Y DISEÑO
DEL ESTADO DE JALISCO, A.C.
PRESENTE

Los abajo firmantes miembros del comité tutorial del (la) estudiante **Rosa Isela Arévalo Vargas**, una vez leída y revisada la Tesis titulada “**REVISIÓN DE LA NORMATIVIDAD EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y DE LAS GUÍAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS PARA ELABORAR LAS HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS EN UN CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRIVADO.**” aceptamos que la referida tesis revisada y corregida sea presentada por el/la estudiante para aspirar al grado de Maestro en Investigación Clínica, con la opción terminal de Sistema de Gestión de Calidad durante el examen correspondiente.

Y para que así conste firmamos la presente al día 29 del mes de junio del año 2021.

M. en C. María Isabel Gracia Mora

Nombre y firma

Director de tesis/tutor académico

M. en C. José Herrera Rodríguez

Nombre y firma

Co-director de tesis/tutor en planta

M. en C. Francisco Sánchez Bartéz

Nombre y firma

Asesor/Asesora

Dra. en C. Azucena Carballo

Nombre y firma

Asesor/Asesora

AGRADECIMIENTOS

A la M. en C. María Isabel Gracia Mora, por su tiempo y dedicación como mi Directora de Tesis.

A mi Codirector, el Dr. en C. José Herrera Rodríguez, y a mis asesores, la Dra. en C. Azucena Carballo y el Dr. en C. Francisco Sánchez Bartéz, por su tiempo y colaboración.

A la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales (CECYPE), por haberme permitido cursar la maestría, y en especial al M. en B. Jorge Eduardo Herrera Rodríguez, por su confianza y apoyo.

DEDICATORIA

A mi hijo Luis Daniel, por su paciencia, apoyo, ánimo y confianza mientras cursé los estudios de maestría y en la realización de esta Tesis.

A mis compañeras Norma y Lupita por haber compartido sus conocimientos y experiencia, y haber sido siempre un estímulo en este proyecto.

I. ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| 3. MARCO TEÓRICO/ANTECEDENTES..... | 5 |
| 3.1. INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS..... | 5 |
| 3.1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS..... | 7 |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 10 |
| 5. JUSTIFICACIÓN..... | 11 |
| 6. OBJETIVOS..... | 12 |
| 7. METODOLOGÍA..... | 13 |
| 8. GUÍAS INTERNACIONALES DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS..... | 14 |
| 8.1. CONSEJO INTERNACIONAL PARA LA ARMONIZACIÓN (ICH)..... | 14 |
| 8.2. ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE ESTANDARIZACIÓN (ISO)... | 17 |
| 8.3. CÓDIGO FEDERAL DE REGULACIONES (CFR)..... | 18 |
| 8.4. CONSEJO DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS (CIOMS)..... | 19 |
| 8.5. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)..... | 20 |
| 8.6. ORGANIZACIÓN PARA LA COOPERACIÓN Y EL DESARROLLO ECONÓMICOS (OCDE)..... | 20 |
| 8.7. LINEAMIENTOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS ANTE LA PANDEMIA POR COVID-19..... | 21 |
| 8.8. PRINCIPIOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS..... | 22 |

| | |
|---|----|
| 9. ORGANISMOS REGULADORES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MÉXICO..... | 25 |
| 9.1. CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL | 25 |
| 9.2. COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS | 25 |
| 9.3. COMISIÓN NACIONAL DE BIOÉTICA (CONBIOÉTICA, 2014)..... | 26 |
| 9.4. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN, ÉTICA EN INVESTIGACIÓN Y BIOSEGURIDAD..... | 27 |
| 9.5. REGULACIÓN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN MÉXICO..... | 28 |
| 9.5.1. LEY GENERAL DE SALUD | 29 |
| 9.5.2. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD..... | 30 |
| 9.5.3. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-012-SSA3-2012, QUE ESTABLECE LOS CRITERIOS PARA LA EJECUCIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD EN SERES HUMANOS. | 31 |
| 9.5.4. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2016, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA..... | 31 |
| 9.5.5. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-240-SSA1-2012, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA TECNOVIGILANCIA..... | 32 |
| 9.5.6. NOM-177-SSA1-2013, QUE ESTABLECE LAS PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS PARA DEMOSTRAR QUE UN MEDICAMENTO ES INTERCAMBIABLE. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS QUE REALICEN LAS PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD. REQUISITOS PARA REALIZAR LOS ESTUDIOS DE BIOCAMPARABILIDAD. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS, CENTROS DE INVESTIGACIÓN O INSTITUCIONES HOSPITALARIAS QUE REALICEN LAS PRUEBAS DE BIOCAMPARABILIDAD. | 33 |

| | | |
|--------|--|----|
| 9.5.7. | ESTUDIOS CLÍNICOS QUE REQUIEREN DE UN PROTOCOLO PREVIAMENTE AUTORIZADO POR LA COFEPRIS | 33 |
| 9.5.8. | ESTUDIOS CLÍNICOS PARA OBTENCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS | 34 |
| 10. | CONCEPTOS BÁSICOS DEL SISTEMAS DE GESTIÓN DE CALIDAD..... | 35 |
| 10.1. | CALIDAD..... | 35 |
| 10.2. | SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD | 35 |
| 10.3. | GESTIÓN DE CALIDAD..... | 36 |
| 10.4. | ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD | 36 |
| 10.5. | CONTROL DE CALIDAD..... | 36 |
| 10.6. | RIESGO..... | 36 |
| 10.7. | ANÁLISIS DE RIESGO..... | 37 |
| 10.8. | AUDITORIA..... | 37 |
| 10.9. | DESVIACIÓN O NO CONFORMIDAD | 38 |
| 10.10. | DESVIACIÓN AL PROTOCOLO..... | 38 |
| 10.11. | DISCREPANCIA | 38 |
| 11. | INFORMACIÓN DE CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRIVADO DONDE SE EVALUARÁ EL NIVEL DE CUMPLIMIENTO..... | 39 |
| 12. | COMPARACIÓN ENTRE LA ICH E6 (R2) Y LA ISO 14155:2011 | 43 |
| 12.1. | DIFERENCIAS EN EL ALCANCE DE LAS GUÍAS..... | 44 |
| 12.2. | CONTENIDO DE LAS GUÍAS | 45 |
| 12.3. | TÉRMINOS Y DEFINICIONES..... | 53 |
| 12.4. | FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DEL COMITÉ DE ÉTICA (CE) | |
| | 66 | |
| 12.5. | CALIFICACIÓN Y RECURSOS DEL INVESTIGADOR | 68 |

| | | |
|---------|--|----|
| 12.6. | RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR RESPECTO A LOS PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN | 69 |
| 12.7. | CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO: | 70 |
| 12.8. | INFORMES DE SEGURIDAD..... | 71 |
| 12.9. | GESTIÓN DE CALIDAD | 71 |
| 12.10. | ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO).... | 73 |
| 12.11. | MONITORIZACIÓN | 74 |
| 12.12. | AUDITORIAS | 75 |
| 12.13. | INFORMES | 76 |
| 12.14. | CONSENTIMIENTO INFORMADO | 77 |
| 12.15. | CONTENIDO DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR | 78 |
| 12.16. | PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO Y CONTENIDO DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CIP)..... | 79 |
| 13. | GUÍA PARA LA AUDITORIA DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS..... | 83 |
| 13.1. | LISTAS DE VERIFICACIÓN | 83 |
| 13.2. | PLANIFICACIÓN DE LA AUDITORIA | 83 |
| 13.2.1. | SELECCIÓN DE ESTUDIOS | 83 |
| 13.2.2. | EQUIPO AUDITOR | 84 |
| 13.2.3. | INFORMACIÓN PREVIA A LA AUDITORÍA | 84 |
| 13.2.4. | PLAN DE AUDITORÍA | 84 |
| 13.2.5. | PROGRAMACIÓN DE LA AUDITORÍA..... | 85 |
| 13.3. | DESARROLLO DE LA AUDITORÍA | 86 |
| 13.3.1. | APERTURA DE LA AUDITORÍA | 86 |
| 13.3.2. | REVISIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO | 86 |
| 13.3.3. | VERIFICACIÓN DEL PROTOCOLO | 87 |

| | | |
|---------|---|----|
| 13.3.4. | REGISTROS DE LOS SUJETOS | 88 |
| 13.3.5. | RESPONSABILIDAD RESPECTO AL PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN | 89 |
| 13.3.6. | VERIFICACIÓN DE INSTALACIONES Y OTROS REGISTROS DEL SITIO | 89 |
| 13.3.7. | CIERRE DE LA AUDITORÍA..... | 90 |
| 13.4. | DOCUMENTACIÓN DE LA AUDITORÍA..... | 90 |
| 13.4.1. | INFORME DE LA AUDITORIA..... | 91 |
| 14. | CONCLUSIONES..... | 92 |
| 15. | PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES..... | 93 |
| 15.1. | IMPACTO SOCIAL | 93 |
| 15.2. | QUÉ PROBLEMA RESOLVIÓ EN SU INSTITUCIÓN | 93 |

II. ÍNDICE DE CUADROS, TABLAS, GRÁFICOS Y/O FIGURAS

| Figura | Título | Página |
|---------------|---|---------------|
| Fig. 1 | Pirámide de Kelsen aplicada a la Legislación Mexicana | 37 |
| Fig. 2 | Diferencias fundamentales entre el ICH y la ISO | 53 |

III. ABREVIATURAS

| | |
|-----------|--|
| BPC (GCP) | Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practices) |
| BPF (GMP) | Buenas Prácticas de Fabricación (Good Manufacturing Practices) |
| CFR | Código de Regulaciones Federales (Code of Federal Regulations) |
| CBS | Comité de Bioseguridad |
| CEI | Comité de Ética en Investigación |
| CI | Comité de Investigación |
| CIOMS | Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences) |
| COFEPRIS | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios |
| CRO | Organización de Investigación por Contrato (Contract Research Organization) |
| CTD | Documento Técnico Común (Common Technical Document). |
| DOF | Diario Oficial de la Federación |
| EWG | Grupo de trabajo de expertos. (Expert Working Group) |
| FDA | Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration) |
| FRC (CRF) | Formato de Reporte de Caso (Case Report Form) |
| I+D | Investigación y Desarrollo |
| ICH | Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) |
| IEC | Comité de Ética Institucional (Institutional Ethics Committees) |
| IP | Investigador Principal |
| IRB | Junta de Revisión Institucional (Institutional Review Board) |

| | |
|-------------|---|
| ISO | Organización Internacional de Estandarización (International Organization for Standardization) |
| MedDRA | Diccionario Medico para Actividades Regulatoras (Medical Dictionary for Regulatory Activities) |
| MHRA | Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos Sanitarios (Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency) |
| NA | No Aplica |
| NOM | Norma Oficial Mexicana |
| OCDE (OECD) | Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (Organisation for Economic Cooperation and Development) |
| OMS (WHO) | Organización Mundial de la Salud (World Health Organization) |
| OPS (PAHO) | Organización Panamericana de la Salud (Pan American Health Organization) |
| PI | Producto de Investigación |
| PIC (CIP) | Plan de Investigación Clínica (Clinical Investigation Plan) |
| PNO (SOP) | Procedimiento Normalizado de Operación (standard operating procedure) |
| RLGSMIS | Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud |
| SGC | Sistema de Gestión de Calidad |
| TA | Tercero Autorizado |
| UNESCO | Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) |

1. RESUMEN

Los medicamentos y dispositivos médicos, antes de ser aprobados para su uso, deben demostrar ser eficaces y seguros para lo cual, es necesario llevar a cabo estudios clínicos, primero en una población limitada y bien definida, y posteriormente en poblaciones más amplias. Estos estudios deben desarrollarse de forma tal que se asegure que los datos obtenidos de los mismos son confiables, veraces, objetivos y trazables, y, sobre todo, debe asegurarse que se protege la integridad de los sujetos, tanto a través de su bienestar físico, como de la protección a su intimidad, dignidad y confidencialidad de su información, por lo que es imperativo que los estudios clínicos se lleven a cabo con estrictos estándares de calidad.

Este trabajo presenta una revisión de los organismos y documentos nacionales e internacionales que establecen las pautas para el desarrollo de los Estudios de Investigación Clínica, así como una comparación entre las dos principales guías internacionales para las Buenas Prácticas Clínicas, la Guía ICH E6(R2), diseñada específicamente para los Estudios Clínicos de Medicamentos, y la ISO 14155:2011, diseñada para la ejecución de Estudios Clínicos de Dispositivos Médicos, como actividad preliminar para el diseño de herramientas de auditoría y verificación conjunta del nivel de cumplimiento de ambas guías en una Institución de Investigación Clínica Privada.

2. INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos son la etapa crucial en el desarrollo de nuevas herramientas para la prevención, el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Los nuevos desarrollos en atención a la salud humana pueden ser a partir del desarrollo de nuevas entidades químicas, modificaciones a las ya existentes, nuevas formulaciones de medicamentos, de en su forma de uso o indicación terapéutica, el desarrollo de nuevos procedimientos médicos y quirúrgicos, o de la invención de dispositivos médicos en sus diferentes modalidades, e incluye además, la investigación de otros recursos importantes como son los nutracéuticos, cosmeceúticos y alimentos funcionales. De acuerdo a la etapa en la cual se encuentre el desarrollo del producto en investigación, estos estudios pueden llevarse a cabo en grupos de sujetos muy reducidos, o en un gran número de ellos, y son la única forma de garantizar, con un alto grado de certeza, que las nuevas herramientas terapéuticas son seguras y eficaces, por esta razón es que es de suma importancia que se lleven a cabo con altos estándares de calidad, que aseguren que se desarrollan en estricto apego a las Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practices GCP).

La conducción de la investigación clínica es compleja y se ve agravada por la necesidad de involucrar una serie participantes diferentes, con diferentes áreas y niveles de experiencia, todos los cuales deben realizar sus tareas con destreza y eficiencia. La responsabilidad del cumplimiento de las GCP es compartida por todas las partes involucradas, incluyendo patrocinadores, investigadores y personal del sitio, organizaciones de investigación por contrato (CRO), comités de ética e investigación y autoridades reguladoras.

Las Buenas Prácticas Clínicas se basan en dos principios básicos, que son:

- La protección de los derechos, seguridad, integridad, confidencialidad y bienestar de los pacientes o voluntarios sanos que participan en los ensayos clínicos.

- La generación de datos confiables, así como asegurar su integridad, rastreabilidad y seguridad, a fin de poder reconstruir documentalmente el desarrollo de los estudios clínicos.

Es importante considerar que la investigación y el desarrollo de medicamentos y dispositivos médicos en un proceso complejo, largo y costoso, que requiere llevarse a cabo de la manera más eficiente posible en cada una de sus etapas. La ejecución de los estudios clínicos puede llegar a ser muy compleja, por ende, es importante asegurar que la información que se obtenga sea veraz, cumpliendo no sólo con los requisitos científicos, sino también con los éticos y normativos a fin de que los productos puedan ser adecuadamente evaluados por las entidades reguladoras responsables de su aprobación para el otorgamiento de su registro o autorización de fabricación y comercialización.

Un Sistema de Gestión de Calidad (SGC), permite integrar todas las actividades que una organización, de cualquier naturaleza, lleva a cabo para establecer sus objetivos de calidad, planes, procedimientos y recursos, y los gestiona para el logro de los resultados deseados apoyándose en los procesos de aseguramiento, control y mejora de la calidad.

En términos de la Investigación Clínica, el SGC debe contemplar como eje central el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas de forma sistemática y documentada, incorporando la calidad en el ensayo clínico desde el principio, e identificando y resolviendo los problemas que pudieran generarse durante su ejecución, por lo que su implementación presenta retos particulares derivados de la variedad en la naturaleza, tamaño y estructura que puedan tener las organizaciones involucradas en la Investigación Clínica.

El referente internacional para las BPC, la guía ICH E6 (R2), confiere la responsabilidad del aseguramiento y control de la calidad y elementos principales del SGC, al patrocinador (habitualmente el laboratorio farmacéutico que desarrolla el producto en investigación), quien lo puede ejercer de manera directa, o al través de una CRO, esto partiendo del hecho de que algunos sitios donde se lleva a cabo la Investigación Clínica, no cuentan con los recursos o la estructura adecuada para

desarrollar e implementar un SGC propio, sin embargo, esto no excluye que los sitios de investigación que se encuentren en posibilidades lo hagan.

En el caso particular de México, hay que considerar que los Terceros Autorizados para llevar a cabo Pruebas de Intercambiabilidad y de Biocomparabilidad, están obligados, por la NOM-177-SSA1-2013, a contar con un SGC perfectamente establecido, mientras que el resto de los establecimientos donde se lleva a cabo investigación clínica, regidos por la NOM-012-SSA3-2012, no requieren cumplir con este requisito.

La diversidad de diseños para los estudios clínicos, así como las características de los sitios donde se puede llevar a cabo una investigación, hacen que el SGC deba ser específicamente diseñado para cada sitio, considerando que sea flexible y adaptativo a las necesidades de cada estudio permitiendo gestionar todos los aspectos de los ensayos clínicos de forma integral.

En este trabajo, se hace un análisis y una comparación entre los requisitos establecidos en las dos principales guías internacionales para el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, la ICH E6(R2) para medicamentos, y la ISO 14155:2011 para dispositivos médicos.

A fin de poder evaluar el nivel de cumplimiento de las GCP, se desarrolló una lista de verificación conteniendo los criterios establecidos en ambas guías, además de los requisitos solicitados por la COFEPRIS. Con estos criterios unificados, es posible evaluar el desempeño del SGC de una organización dedicada a la Investigación Clínica, principalmente para la evaluación de medicamentos y dispositivos médicos. Estos criterios son también aplicables, para la investigación de otros productos como son los alimentos funcionales, nutraceuticos y cosmeceuticos.

3. MARCO TEÓRICO/ANTECEDENTES

3.1. INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

En su definición más básica, La Real Academia Española define la Investigación, a partir de su traducción del latín *investigare*, como la acción de “Indagar para descubrir algo” (RAE, 2021). En este sentido, el ser humano es investigador por naturaleza, y en tema de salud, lo ha hecho de manera empírica desde la antigüedad. Sin embargo, en la actualidad, cuando hablamos de investigación, inmediatamente lo asociamos con la definición más completa de la misma academia, “Realizar actividades intelectuales y experimentales de modo sistemático con el propósito de aumentar los conocimientos sobre una determinada materia” (RAE, 2021).

La Declaración de Helsinki, en el párrafo 6, establece que “El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad” (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2013).

La OMS define la investigación para la salud como “Cualquier propuesta relacionada con seres humanos, incluidos voluntarios sanos, que no pueda considerarse un elemento de gestión clínica aceptada o práctica de salud pública y que implique (i) intervención u observación física o psicológica, o (ii) recopilación, almacenamiento y difusión de información relativo a las personas. Esta definición se relaciona no sólo con los ensayos planificados que involucran a seres humanos, sino también con la investigación en la que los factores ambientales se manipulan de manera que incidentalmente podrían exponer a las personas a riesgos indebidos” (OMS, 2002).

Para referirse a la investigación clínica se utilizan, además, otros términos como **“estudios clínicos”, “ensayos clínicos” y “protocolos de investigación”**.

Muchas veces la investigación clínica tiene su origen en la investigación básica, realizada en el laboratorio, y una vez que los nuevos fármacos, medicamentos, dispositivos médicos, o procedimientos se someten a pruebas de caracterización, de

funcionalidad y de calidad, de acuerdo a su naturaleza, así como a una exhaustiva evaluación preclínica en modelos animales, simulaciones *in vitro* o *ex vivo*, e incluso en simuladores cibernéticos, los tratamientos experimentales más prometedores pasan a los ensayos clínicos, los cuales se realizan en diferentes fases, con el objetivo de obtener más información sobre el tratamiento experimental, sus riesgos y su eficacia.

La investigación clínica puede tener diferentes propósitos y modalidades, como pueden ser:

- Nuevos Tratamientos: Estos “ensayos clínicos” generalmente implican una intervención, tal como medicación, psicoterapia, nuevos dispositivos, o nuevos enfoques quirúrgicos o radioterapéuticos.
- Prevención: La investigación preventiva busca mejores formas de prevenir la aparición o reincidencia de las enfermedades, y se refieren a la evaluación de medicamentos, vitaminas, minerales, vacunas, o cambios de estilo de vida.
- Diagnóstico y examen de detección: Esto se refiere a la práctica de buscar mejores maneras de detectar e identificar un determinado trastorno o padecimiento.
- Calidad de vida: También conocida como “cuidados paliativos”, este tipo de investigación explora las formas de hacer sentir más cómodas y mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades crónicas y terminales.
- Estudios genéticos: Estos estudios buscan mejorar la predicción de trastornos al identificar y entender los componentes genéticos de las enfermedades.
- Estudios epidemiológicos, los cuales procuran identificar las pautas, causas y control de trastornos en grupos de personas.

Por otro lado, los ensayos clínicos utilizados para evaluar medicamentos y dispositivos médicos se desarrollan, de forma convencional, 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, generalmente en cuatro fases consecutivas y progresivas (RLGSMIS, 2014):

FASE I.- Es la administración por primera vez de un medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para establecer parámetros farmacológicos iniciales en el hombre.

FASE II.- Es la administración de un medicamento de investigación al ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermo.

FASE III.- Es la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes (generalmente externos), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico, lo comparan con tratamientos de uso común y recaban información que permitirá que el medicamento o tratamiento experimental se use de manera segura.

FASE IV.- Son estudios que se realizan posteriores a la comercialización, después de que se concede al medicamento registro y autorización para su venta, y tiene por objeto generar nueva información sobre la seguridad del medicamento durante su empleo generalizado y prolongado.

3.1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Bajo estas consideraciones, los inicios de la investigación clínica *formal* se ubican en el siglo XVIII, con el estudio clínico realizado en 1747 por James Lind sobre el uso de cítricos en pacientes con escorbuto, el cual, se aproximaba bastante a lo que actualmente conocemos como un estudio clínico controlado (BHATT, 2010). A partir de esta fecha se reportan diversos estudios clínicos, sin embargo, es a partir de la Segunda Guerra Mundial, cuando los abusos cometidos con los prisioneros de guerra en aras de la investigación médica hacen imperante la regulación de esta.

Cualquier persona que se involucra con la investigación clínica ha leído o escuchado sobre las atrocidades y los innumerables ejemplos de estudios clínicos realizados violando los más elementales derechos de los sujetos de estudio, sin embargo, aunque

resulte redundante, es importante recordar y considerar que fueron el detonante para la estructura actual en la que se fundamentan las Buenas Prácticas Clínicas.

Y en este sentido, cabe mencionar que la práctica médica se ha regido, históricamente y mundialmente, por el juramento hipocrático, o su versión moderna, la Declaración de Ginebra, en donde se establece como prioridad la salud y el bienestar de los pacientes. Preceptos enfocados a la atención médica, y específicamente, a los médicos, sin embargo, el proceso de la Investigación Clínica, aunque implica la atención médica *per se*, tiene aspectos relevantes que la separan de la atención médica, además de involucrar a otros profesionales de la salud, diferentes a aquellos que están directamente involucrados en la atención de la salud, lo que hace necesario que hagamos una distinción entre ambas.

De esta manera, el primer antecedente que reconocemos de las Buenas Prácticas Clínicas es el Código Núremberg, creado en 1946.

La Asociación Médica Mundial (WMA, por sus siglas en inglés), se fundó en 1947, con el objetivo de formular y promover normas para la conducta ética y la atención médica que realizan los médicos, adoptando políticas respecto al profesionalismo médico, la atención de pacientes, la salud pública y la investigación en seres humanos. En este último tema, la ***Declaración de Helsinki***, es el documento más conocido y la referencia internacional para las Guías y Lineamientos para el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por diversas entidades a nivel mundial. La Declaración de Helsinki fue adoptada por primera vez en 1964, y a la fecha ha sido enmendada siete veces, siendo la versión vigente la emitida en octubre de 2013 (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2013). Esta declaración ha sido recientemente complementada, en 2016, con la ***Declaración de Taipéi sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos***. La Declaración de Helsinki establece principios éticos para la investigación médica en seres humanos, incluida la importancia de proteger la dignidad, autonomía, privacidad y confidencialidad de los participantes en la investigación y de obtener el consentimiento informado para utilizar el material biológico humano y la información identificables. Por su parte, la Declaración de Taipéi, pretende cubrir la recopilación, el almacenamiento,

el uso de la información y del material biológico identificables más allá de la atención individual de pacientes, alineada a la Declaración de Helsinki.

En 1974, se promulgó en Estados Unidos la Ley Nacional de Investigación, la cual derivó en la creación de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y del Comportamiento. Esta comisión desarrolló el **Informe Belmont** en 1976, en el cual se identifican los principios éticos básicos para el desarrollo de la investigación biomédica y del comportamiento en seres humanos, así como el desarrollo de directrices a cumplir.

Estos documentos, desarrollados a nivel internacional, son los antecedentes de las Buenas Prácticas Clínicas, y han derivado en diversas guías internacionales, siendo dos de las más importantes, las emitidas por la Conferencia Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) y la Organización Internacional de Normalización (ISO).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las Buenas Prácticas Clínicas establecen la responsabilidad del Aseguramiento de la Calidad en el Patrocinador, quien a su vez lo puede delegar en una Organización de Investigación por Contrato, sin embargo, partiendo del hecho de que todos los participantes en la ejecución de un estudio clínico son responsables de la calidad del estudio, es importante que los sitios de investigación cuenten con una estructura fija y los recursos adecuados y puedan desarrollar un Sistema de Gestión de Calidad propio, lo cual le da una ventaja competitiva, tanto para la contratación de estudios de forma directa por los Laboratorios Farmacéuticos, como a través de una CRO, con apertura a estudios internacionales.

Para poder competir a nivel internacional, es necesario que los estudios clínicos se desarrollen cumpliendo con los lineamientos internacionales de las Buenas Prácticas Clínicas y, considerando que el alcance de los estudios clínicos en el centro de investigación en el que desarrolla este trabajo, tiene un especial interés en el desarrollo de estudios clínicos para nuevos dispositivos médicos, es necesario que su SGC cumpla tanto con los lineamientos de la ICH E6 (R2) como con la ISO 14155:2011.

5. JUSTIFICACIÓN

Implementar y vigilar el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas, garantiza de forma plena la veracidad de los resultados de las investigaciones y la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en estas investigaciones.

Una vez diseñado un Sistema de Gestión de Calidad, es necesario implementarlo, evaluarlo y corregirlo (Ciclo de Deming). La auditoría es la principal herramienta para la evaluación del nivel de implementación de un SGC.

Una manera objetiva para evaluar el impacto de las buenas prácticas clínicas es mediante las auditorías a los estudios y a los sitios, también es conveniente la identificación de los puntos que deben mejorarse.

6. OBJETIVOS.

- 6.1.** Analizar las Normativas Internacionales (ICH e ISO) e identificar diferencias y similitudes.
- 6.2.** Elaborar las herramientas para evaluar el grado de cumplimiento del Modelo Integral de Gestión de Estudios Clínicos de Cecype, con respecto a la guía para las ICH E6(R2) Buenas Prácticas Clínicas y a la ISO 14155:2011 Investigación clínica de dispositivos médicos en sujetos humanos-Buena práctica clínica.

7. METODOLOGÍA

Este trabajo consiste en una investigación de los documentos normativos y guías emitidas a nivel internacional referente a las Buenas Prácticas Clínicas, seguida de un análisis de las dos principales guías, la ICH E6(R2) Buenas Prácticas Clínicas y a la ISO 14155:2011 Investigación clínica de dispositivos médicos en sujetos humanos.

8. GUÍAS INTERNACIONALES DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Los documentos que establecen los lineamientos Buenas Prácticas Clínicas, emitidas por las diferentes organizaciones, se basan en una revisión y análisis de las pautas éticas sobre la investigación en seres humanos, y en cada una de sus actualizaciones hacen una evaluación para la integración de nuevos temas y puntos de vistas y para establecer las pautas que deben aplicarse en la revisión de los aspectos éticos de los protocolos de los ensayos clínicos. Los principios éticos son universales, y sin importar que documento tomemos como referencia, estos deben ser leídos e interpretados de forma integral, e incluso debemos considerar las referencias que se hacen a otras guías. Todas las guías se centran en proteger a los seres humanos que participan en una investigación.

8.1. CONSEJO INTERNACIONAL PARA LA ARMONIZACIÓN (ICH)

El Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), fue constituido en 1990, como un esfuerzo compartido entre las autoridades de los Estados Unidos, la Unión Europea y Japón, y los representantes de la Industria Farmacéutica, para hacer frente a las exigencias de la globalización del Mercado Farmacéutico y los retos que esto implica para la Investigación y Desarrollo (I+D) de productos farmacéuticos, en una búsqueda por racionalizar y armonizar la regulación, a fin de optimizar el uso de recursos, y reducir el retraso en la disponibilidad de nuevos tratamientos seguros y eficaces. En 2015 la ICH tuvo una reestructuración, en la que además de cambio en la estructura de gobierno, incrementó su alcance internacional, al integrar nuevos miembros y observadores, siendo la COFEPRIS parte de estos últimos (ICH, 2015). Adicionalmente, se actualizó su misión, quedando definida en los siguientes aspectos (ICH, 2015):

- Formular recomendaciones para lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las directrices y requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos y el mantenimiento de dichos registros.
- Mantener un foro de diálogo constructivo sobre cuestiones científicas entre las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica sobre la armonización de los requisitos técnicos de los productos farmacéuticos.
- Contribuir a la protección de la salud pública en interés de los pacientes desde una perspectiva internacional.
- Supervisar y actualizar los requisitos técnicos armonizados que conduzcan a una mayor aceptación mutua de los datos de investigación y desarrollo.
- Evitar requisitos futuros divergentes mediante la armonización de temas seleccionados necesarios como resultado de los avances terapéuticos y el desarrollo de nuevas tecnologías para la producción de medicamentos.
- Facilitar la adopción de enfoques de investigación y desarrollo técnicos nuevos o mejorados que actualicen o reemplacen las prácticas actuales.
- Fomentar la implementación e integración de estándares comunes a través de la difusión, comunicación de información y coordinación de capacitaciones, lineamientos armonizados y su uso.
- Y desarrollar una política para el Diccionario médico de la ICH para terminología de actividades reguladoras (MedDRA) al tiempo que se garantiza el mantenimiento científico y técnico, el desarrollo y la difusión de MedDRA como un diccionario estandarizado que facilita el intercambio de información reguladora a nivel internacional para los medicamentos utilizados por humanos.

La ICH estableció que los temas seleccionados para la armonización fueran divididos en Seguridad, Eficacia y Calidad, considerando estos los tres ejes para la aprobación y autorización de nuevos medicamentos, incluyéndose además varios temas multidisciplinarios, donde se destacan el Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA) y el Documento Técnico Común (CTD), en el cual se establece la estructura y composición del expediente para solicitud de autorización de

comercialización de los medicamentos. Los trabajos realizados por el ICH en el campo de la EFICACIA se refieren al diseño, realización, seguridad y notificación de ensayos clínicos, así como nuevos tipos de medicamentos derivados de procesos biotecnológicos y el uso de técnicas de farmacogenética/farmacogenómica para producir medicamentos mejor dirigidos a un blanco terapéutico específico. En esta sección se encuentra la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de ICH E6, cuya primera versión se emitió en 1996 [E6(R1)], describiendo las responsabilidades y expectativas de todos los participantes en la realización de ensayos clínicos, incluidos investigadores, monitores, patrocinadores y los comités de revisión institucional, incluyendo el monitoreo, reporte y archivo de los ensayos clínicos, los Documentos Esenciales y al Manual del Investigador. Esta guía se actualizó y modificó en 2016 [E6(R2)], para fomentar la implementación de enfoques mejorados y más eficientes para el diseño, la realización, la supervisión, el registro y la presentación de informes de ensayos clínicos, registros electrónicos y documentos esenciales, *específicamente* con la actualización de las responsabilidades del Investigador y del Patrocinador, *específicamente* en lo que respecta a la supervisión y gestión de calidad, con un enfoque basado en el análisis de riesgos; el mantenimiento de registros, el análisis de la causa raíz y el plan CAPA, el proceso de monitoreo también es mejorado con el enfoque basado en riesgos, además de la incorporación de la opción de copias certificadas para el resguardo de documentos esenciales, al tiempo que se continúa garantizando la protección de los sujetos humanos y la confiabilidad de los resultados del ensayo. Actualmente hay un Grupo de Trabajo [E6(R3) EWG] revisando la guía para adecuarla a los nuevos tipos de estudios clínicos, fuentes de datos e innovaciones tecnológicas.

Adicionalmente, la ICH ha emitido una serie de guías que es necesario conocer, para complementar la adecuada ejecución de los estudios clínicos, con el propósito de presentar a las entidades reguladoras para la aprobación de los medicamentos, estas guías se enfocan en establecer lineamientos para la ejecución y reporte de los estudios para demostrar seguridad y eficacia, tanto de farmoquímicos, como de productos biotecnológicos.

8.2. ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE ESTANDARIZACIÓN (ISO)

La Organización Internacional de Estandarización (ISO), nació oficialmente en 1947, con 67 comités técnicos, formado por expertos en diversos temas específicos. (ISO, s.f.) La ISO es una red global de las principales agencias de normalización y estandarización del mundo. Actualmente cuenta con miembros de 165 países.

La ISO es una red de organismos nacionales de normalización que desarrollan normas voluntarias, algunas de las cuales son aplicables a la investigación clínica. Algunos países u organizaciones adoptan las normas ISO como requisitos. Las normas ISO se revisan cada cinco años y se necesitan aproximadamente tres años para desarrollar una nueva norma.

Además de las actividades de redacción, revisión, votación y publicación de normas, la ISO tiene otras funciones de formación y capacitación, que ayudan a fomentar la conciencia pública sobre los estándares y la estandarización.

Los organismos miembros influyen en el desarrollo y la estrategia de las normas ISO al participar y votar en las reuniones técnicas y de políticas de ISO. Los miembros, por pleno derecho, venden y adoptan las normas internacionales ISO a nivel nacional. México está representado en la ISO por la Dirección General de Normas, dependiente de la Subsecretaría de Competitividad y Normatividad, de la Secretaría de Economía.

Adicionalmente, la ISO cuenta con miembros corresponsales, los cuales observan el desarrollo de las normas y la estrategia ISO asistiendo a reuniones técnicas y de políticas de ISO como observadores. Los miembros corresponsales que son entidades nacionales venden y adoptan las Normas Internacionales ISO a nivel nacional. Los miembros corresponsales en los territorios que no son entidades nacionales venden Normas Internacionales ISO dentro de su territorio.

Finalmente, los miembros suscriptores se mantienen actualizados sobre el trabajo de ISO, pero no pueden participar en él. No venden ni adoptan las Normas Internacionales ISO a nivel nacional.

La guía “ISO 14155: 2011, Segunda edición, Investigación clínica de dispositivos médicos en sujetos humanos - Buena práctica clínica”, aborda las buenas prácticas clínicas para el diseño, la realización, el registro y la notificación de investigaciones clínicas realizadas en seres humanos para evaluar el rendimiento clínico o la eficacia y seguridad de los dispositivos médicos.

Este documento especifica los requisitos generales destinados a:

- Proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos.
- Garantizar la realización científica de la investigación clínica y la credibilidad de sus resultados.
- Definir las responsabilidades del patrocinador y del investigador principal.
- Ayudar a patrocinadores, investigadores, comités de ética, autoridades reguladoras y otros organismos involucrados en la evaluación de la conformidad de los productos sanitarios.
- Este documento no se aplica a los dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, sin embargo, puede haber situaciones, dependiendo del dispositivo y los requisitos nacionales o regionales, en las que los usuarios de este documento pueden considerar si se pueden aplicar secciones y/o requisitos específicos de este documento.

Esta guía fue actualizada en 2020, sin embargo, este proyecto de titulación se inició en 2019, por lo que se trabajó con la versión 2011, quedando como tarea pendiente la actualización de la comparación entre la esta guía y la ICH E6(R2). Así como las listas de verificación integradas.

8.3. CÓDIGO FEDERAL DE REGULACIONES (CFR)

La FDA, como entidad reguladora de los Estados Unidos, miembro fundador de la ICH, ha adoptado la guía ICH E6 (R2), al convertirla, de acuerdo a su esquema normativo, en una Guía para la Industria. Adicionalmente, para la ejecución de los estudios clínicos en humanos destinados a la obtención de la aprobación de un medicamento,

el Código Federal de Regulaciones (CFR) en su título 21, correspondiente a la Administración de Alimentos y Medicamentos, establece una serie de lineamientos, en donde, de forma específica, la Parte 50 corresponde a la protección de los sujetos humanos que participan en los estudios (CFR 21, 2021).

8.4. CONSEJO DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS (CIOMS)

Por otra parte, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), organización internacional no gubernamental, establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) en 1949, emite una primera versión de su guía en 1982 con el título, “Propuesta de Directrices Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos”. Este documento, en constante proceso de revisión, fue actualizado en 1993, 2002, 2009 y finalmente, la versión vigente, publicada en 2016, titulada “***Directrices éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en la que participen seres humanos***” (COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES, 2016).

En su primera edición, el objetivo de las pautas era (y sigue siendo) proporcionar principios éticos aceptados a nivel internacional y comentarios detallados sobre la manera de aplicar principios éticos universales, con especial atención a la investigación en entornos de escasos recursos. El surgimiento de la infección por el VIH/sida, motivó la formulación de propuestas para realizar ensayos a gran escala de vacunas para la prevención y el tratamiento de esa enfermedad, así como los rápidos avances en medicina y biotecnología, nuevas prácticas de investigación como ensayos multinacionales, experimentación con grupos de poblaciones vulnerables, y también una nueva perspectiva, en entornos de recursos escasos y abundantes por igual, de que la investigación con seres humanos podía representar un beneficio, más que una amenaza, para los participantes. El alcance de la versión actual (2016) se limita a las actividades clásicas que se agrupan bajo la investigación relacionada con la salud con

seres humanos, como la investigación de observación, los ensayos clínicos, los biobancos y los estudios epidemiológicos.

8.5. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

En 1968, la OMS convocó un Grupo Científico que se encargó de revisar y formular principios para la evaluación clínica de productos farmacéuticos, ya sean nuevos o ya comercializados, incluidas consideraciones para nuevas indicaciones o formas de dosificación para productos comercializados y nuevos productos combinados. En 1975, se convocó a otro Grupo Científico de la OMS para considerar específicamente todos los aspectos de la evaluación y ensayo de medicamentos y formular propuestas y directrices para la investigación en el campo del desarrollo de medicamentos. Estos informes formaron la base de las "Directrices de buenas prácticas clínicas (BPC) para ensayos de productos farmacéuticos" de la OMS, publicadas en 1995. Posteriormente, la OMS emitió en el 2020 el Manual de Buenas Prácticas de Investigación Clínica (GCP). Este documento tiene como propósito a ayudar a las autoridades reguladoras de cada país, a los patrocinadores, a los investigadores y a los comités de ética, en la implementación de las Buenas Prácticas Clínicas en los estudios clínicos patrocinados por la industria, por el gobierno, por una institución o por un investigador (OMS, 2002).

8.6. ORGANIZACIÓN PARA LA COOPERACIÓN Y EL DESARROLLO ECONÓMICOS (OCDE)

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), de la cual México es miembro, es un foro único donde los gobiernos trabajan juntos para abordar los desafíos económicos, sociales y ambientales de la globalización. La Organización proporciona un entorno donde los gobiernos pueden comparar experiencias de políticas, buscar respuestas a problemas comunes, identificar buenas prácticas y trabajar para coordinar políticas nacionales e internacionales.

La OCDE publicó en el 2012 un documento de Recomendaciones sobre la Gobernanza de los Estudios Clínicos a fin de mejorar la supervisión de los ensayos

clínicos. En este documento se recomienda a los miembros de la OCDE adoptar una metodología basada en riesgos para la supervisión y gestión de los ensayos clínicos, considerando el impacto en la calidad de los estudios y en la seguridad de los participantes especialmente para ensayos iniciados por instituciones académicas. Esta propuesta implica la simplificación de los procedimientos para la supervisión y gestión de los ensayos clínicos, mediante la introducción de un enfoque regulatorio proporcional al riesgo del ensayo, al mismo tiempo que se mejora la protección de los participantes en los ensayos de investigación realizados con fines no lucrativos, los Estados Miembros pueden extender la implementación de esta recomendación a la supervisión y gestión de todos los ensayos clínicos (OCDE, s.f.).

8.7. LINEAMIENTOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS ANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

Debido a la declaración de emergencia de salud pública derivada del brote de la pandemia por COVID-19, surgieron nuevos desafíos para el desarrollo de estudios clínicos, como por ejemplo, las condiciones de aislamiento las limitaciones en los viajes, la interrupción de las cadenas de suministros de los productos de investigación, y el riesgo de contraer la enfermedad para el personal del sitio de investigación, o de los sujetos que participan en los estudios, además de las complicaciones que *per se* implican los estudios relacionados específicamente con la prevención y el tratamiento de la enfermedad por COVID-19. Estos desafíos pueden dar lugar a dificultades para cumplir con los procedimientos especificados por el protocolo, incluida la administración o el uso del producto en investigación o el cumplimiento de las visitas y las pruebas de laboratorio, por lo que pueden ser necesarias modificaciones al protocolo y puede haber desviaciones inevitables debido a la enfermedad de COVID-19 y a las medidas de control de COVID-19.

Ante esta situación, se han emitido lineamientos para el desarrollo de los estudios clínicos en las condiciones de la Pandemia para ayudar a los patrocinadores y sitios de investigación a garantizar la seguridad de los participantes del ensayo, mantener el

cumplimiento de las buenas prácticas clínicas (BPC) y minimizar los riesgos para la integridad del ensayo, algunos de estos documentos son:

- Designación de uso de emergencia de las vacunas candidatas COVID-19: consideraciones éticas para los ensayos actuales y futuros de la vacuna COVID-19 controlada con placebo y desenmascaramiento del ensayo. Resumen de políticas. 18 de diciembre de 2020. Organización Mundial de la Salud.
- Consideraciones para la supervisión reguladora de los ensayos clínicos en la pandemia de COVID-19. 05 de junio de 2020. Organización Panamericana de la Salud.
- Guía de la FDA para la realización de ensayos clínicos de productos médicos durante la pandemia de COVID-19. Guía para la industria, los investigadores y las juntas de revisión institucional. Marzo 2020. FDA.
- Medidas extraordinarias en relación a Estudios Clínicos ante la Pandemia de COVID-19. abril 2020. COFEPRIS.
- Guía para minimizar las interrupciones en la conducción y la integridad de los ensayos clínicos de medicamentos durante COVID-19. 13 de noviembre de 2020, MHRA.
- Guía para la gestión de los ensayos clínicos durante la pandemia del COVID-19 (coronavirus). 04 de febrero de 2021. EMA.

8.8. PRINCIPIOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) se definen, de acuerdo a la ICH E6(R2), como “Un estándar para el diseño, la conducción, el desempeño, la monitorización, la auditoría, el registro, el análisis y el informe de los ensayos clínicos que garantiza que los datos y los resultados informados son verídicos y precisos, y que los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos del estudio son protegidos” (ICH, 2016).

Las GCP se basan en una serie de principios fundamentales, que en la ICH E6 (R2) se describen de la siguiente manera:

1. “Los ensayos clínicos deben llevarse a cabo de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y que son consistentes con las GCP y los requisitos reglamentarios aplicables.
2. Antes de iniciar un ensayo, los riesgos e inconvenientes previsibles del ensayo deben sopesarse frente al beneficio previsto para el sujeto individual y la sociedad. Un ensayo debe iniciarse y continuarse solo si los beneficios anticipados justifican los riesgos.
3. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de prueba son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
4. La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para respaldar el ensayo clínico propuesto.
5. Los ensayos clínicos deben ser científicamente sólidos y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
6. Un ensayo debe llevarse a cabo de conformidad con el protocolo que ha recibido la aprobación / opinión favorable de la junta de revisión institucional (IRB) / comité de ética independiente (IEC) previa.
7. La atención médica brindada y las decisiones médicas tomadas en nombre de los sujetos siempre deben ser responsabilidad de un médico calificado o, cuando sea apropiado, de un dentista calificado.
8. Cada persona involucrada en la realización de un ensayo debe estar calificada por educación, capacitación y experiencia para realizar sus tareas respectivas.
9. Se debe obtener el consentimiento informado de todos los sujetos antes de la participación en el ensayo clínico.
10. Toda la información de los ensayos clínicos debe ser registrada, manejada y almacenada de una manera que permita su informe, interpretación y verificación precisos.

11. Se debe proteger la confidencialidad de los registros que podrían identificar a los sujetos, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad de acuerdo con los requisitos reglamentarios aplicables.
12. Los productos en investigación deben fabricarse, manipularse y almacenarse de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación (GMP) aplicables. Deben ser utilizados de acuerdo con el protocolo aprobado.
13. Se deberían implementar sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo. (ICH, 2016)”

La adopción de las guías internacionales de Buenas Prácticas Clínicas, dependiendo de las agencias reguladoras de cada país, puede ser obligatoria u optativa, a continuación se presentan las instituciones y los documentos que rigen la investigación clínica en México.

9. ORGANISMOS REGULADORES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MÉXICO

9.1. CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL

El Consejo de Salubridad General está establecido constitucionalmente en el artículo 73, fracción XVI, de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, como Autoridad Sanitaria, con la facultad jurídica para emitir disposiciones y normas de observancia general y obligatorias en el país.

Entre sus funciones, establecidas en la Ley General de Salud (LGS, 2021) y en su Reglamento Interior (CSG, 2009), se encuentran:

- Opinar sobre programas y proyectos de investigación científica y de formación de recursos humanos para la salud.
- Analizar las disposiciones legales en materia de salud y formular propuestas de reformas o adiciones a las mismas.
- Aprobar los acuerdos necesarios y demás disposiciones generales de observancia obligatoria en el país en materia de salubridad general, dentro del ámbito de su competencia.

9.2. COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios se constituye el 5 de julio de 2001, como órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa, que tiene a su cargo el ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitario (SECRETARIA DE SALUD, 2016). Está constituida por 8 unidades administrativas:

- Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos
- Comisión de Fomento Sanitario
- Comisión de Autorización Sanitaria
- Comisión de Operación Sanitaria
- Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura
- Coordinación General del Sistema Federal Sanitario

- Coordinación General Jurídica y Consultiva
- Secretaría General

La Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), determina los requisitos y las disposiciones administrativas a las que deben sujetarse los establecimientos, procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades regulados por la COFEPRIS. Es responsable del proceso relativo a la expedición, prorroga o revocación de las autorizaciones sanitarias, entre las que se encuentran las de los medicamentos, dispositivos médicos y protocolos de investigación clínica y sus muestras biológicas, utilizando productos en investigación registrados o no registrados, mientras que la Comisión de Operación Sanitaria (COS) es la responsable de la verificación del cumplimiento de los requisitos regulatorios durante su ejecución.

La revisión y aprobación de COFEPRIS de una solicitud de autorización de protocolo depende de la obtención previa de una decisión favorable del Comité de Ética en Investigación (CEI), el Comité de Investigación (CI) y, en su caso, el Comité de Bioseguridad (CBS).

9.3. COMISIÓN NACIONAL DE BIOÉTICA (CONBIOÉTICA, 2014)

En 1989 el Consejo de Salubridad General instauró el Grupo de Estudio de la Bioética. En 1992 se instala la Comisión Nacional de Bioética en la Sala de Consejos de la Secretaría de Salud, y en 1993 se emite su reglamento Interno.

En 2000 se publica en el Diario oficial el Acuerdo Presidencial por lo que se crea la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA).

En 2003 se promueve la iniciativa de creación de las Comisiones de Bioética de las Entidades Federativas. En septiembre de 2005, la Comisión Nacional de Bioética se constituye como órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica y operativa.

9.4. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN, ÉTICA EN INVESTIGACIÓN Y BIOSEGURIDAD

La Ley General de Salud, a través del artículo 41 Bis, y del artículo 98, establece que aquellos establecimientos de atención médica, sean del sector público, social o privado del sistema nacional de salud, en donde se lleven a cabo actividades de investigación en seres humanos, deberán contar un Comité de Ética en Investigación que será responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético que correspondan, así como de elaborar lineamientos y guías éticas institucionales para la investigación en salud, y que los grupos de investigación deben dar seguimiento a sus recomendaciones.

El artículo 98, adicionalmente, indica la necesidad de que se cuente con un Comité de Investigación, y en cuando se haga uso de radiaciones ionizantes o técnicas de ingeniería genética, de un Comité de Bioseguridad. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (LGSMIS), añade que el Comité de Bioseguridad es requerido cuando se lleva a cabo Investigación con Microorganismos Patógenos o Material Biológico que pueda contenerlos.

EL RLGSMIS, en el Título Quinto, establece los requisitos para la integración y funcionamiento de los Comités Internos en las Instituciones de Salud.

En términos generales, las funciones de los Comités son:

- Proporcionar asesoría a los titulares o responsables de la institución, que apoye la decisión sobre la autorización para el desarrollo de investigaciones.
- Auxiliar a los investigadores para la realización óptima de sus estudios.
- Vigilar la aplicación de este Reglamento y demás disposiciones aplicables.

EL Comité de Ética en Investigación evaluará los protocolos de investigación, hará recomendaciones de carácter ético, en función de los riesgos y beneficios de la investigación, y dará seguimiento a la atención a las recomendaciones. También evaluará el Consentimiento Informado y otros documentos que le sean proporcionados a lo sujetos de investigación para garantizar su bienestar y el respeto a sus derechos.

El Comité de Investigación evaluará la calidad técnica y el mérito científico de la investigación propuesta.

El Comité de Bioseguridad emitirá la opinión técnica de los aspectos de bioseguridad de los protocolos, para lo cual evaluará las instalaciones, los materiales y métodos que serán empleados para garantizar la integridad física biológica del personal que participa en la investigación, así como de los sujetos de investigación, la comunidad y el medio ambiente.

9.5. REGULACIÓN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN MÉXICO

Tomando como base la estructura jerárquica de la pirámide de Hans Kelsen, y adaptando la legislación mexicana, tenemos la representación gráfica en la figura 1.

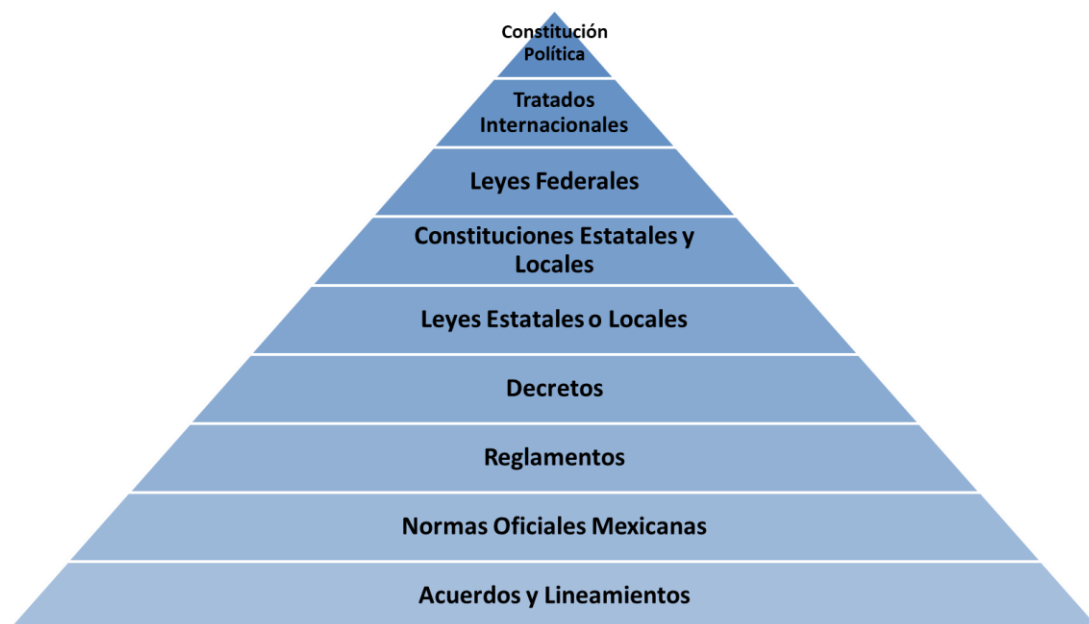


Fig. 1 Pirámide de Kelsen aplicada a la Legislación Mexicana (Adaptada de ORDÓÑEZ CIFUENTES, 2013)

Siendo la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos la Ley Suprema, como lo indica la misma Constitución en el Artículo 133, las bases de la legislación en

materia de salud se encuentran fundamentadas en el artículo primero en el que se establecen los Derechos Humanos y la obligatoriedad de todas las autoridades, en el ámbito de sus competencias, de promover, respetar, proteger y garantizar los derechos humanos, y la prohibición de la discriminación “motivada por origen étnico o nacional, el género, la edad, las discapacidades, la condición social, las condiciones de salud, la religión, las opiniones, las preferencias sexuales, el estado civil o cualquier otra que atente contra la dignidad humana y tenga por objeto anular o menoscabar los derechos y libertades de las personas”; así como, en el artículo cuarto se establece el derecho a la protección de la salud.

9.5.1. LEY GENERAL DE SALUD

La Ley General de Salud vigente fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, y ha presentado numerosas actualizaciones, siendo la última la correspondiente al 01 de junio de 2021. Esta Ley reglamenta el derecho a la protección de la salud que tiene toda persona, en los términos del artículo 4° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, establece las bases y las modalidades de los accesos a los servicios de salud, así como la participación de la federación y de las entidades federativas en materia de salubridad general.

La protección de la salud, de acuerdo a lo establecido en la LGS, tiene como finalidad:

- “El bienestar físico y mental de la persona, para contribuir al ejercicio pleno de sus capacidades.
- La prolongación y mejoramiento de la calidad de la vida humana.
- La protección y el acrecentamiento de los valores que coadyuven a la creación, conservación y disfrute de condiciones de salud que contribuyan al desarrollo social.
- La extensión de actitudes solidarias y responsables de la población en la preservación, conservación, mejoramiento y restauración de la salud.
- El disfrute de servicios de salud y de asistencia social que satisfagan eficaz y oportunamente las necesidades de la población.

- Tratándose de personas que carezcan de seguridad social, la prestación gratuita de servicios de salud, medicamentos y demás insumos asociados.
- El conocimiento para el adecuado aprovechamiento y utilización de los servicios de salud.
- El desarrollo de la enseñanza y la investigación científica y tecnológica para la salud, y
- La promoción de la salud y la prevención de las enfermedades” (LGS, 2021).

9.5.2. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud fue publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987, y presentó su última reforma el 02 de abril del 2014. El objetivo de este reglamento es proporcionar elementos específicos para el cumplimiento de la Ley General de Salud, en lo referente a la investigación para la salud, tanto en el sector público como en el privado.

De acuerdo con este reglamento, la investigación para la salud corresponde a las actividades que contribuyan al desarrollo de:

- El conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos;
- El conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social;
- La prevención y control de los problemas de salud;
- El conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud;
- El estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y
- La producción de insumos para la salud

9.5.3. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-012-SSA3-2012, QUE ESTABLECE LOS CRITERIOS PARA LA EJECUCIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD EN SERES HUMANOS.

La NOM-012-SSA3-2012 fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 04 de enero del 2013. Esta Norma establece lineamientos específicos para regular la investigación en seres humanos, para garantizar los aspectos éticos, el bienestar, la integridad física y el respeto a la dignidad de las personas que participan en un protocolo de investigación, constituyéndose como una regla de conducta para todo investigador del área de la salud.

En esta NOM se definen los elementos mínimos, de carácter administrativo, ético y metodológico, que deben cumplir de manera obligatoria los investigadores, quienes deberán adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican a la investigación médica que se encuentra en los instrumentos internacionales universalmente aceptados y a los criterios que en la materia emita la Comisión Nacional de Bioética.

Entre otros temas establece los requisitos y la obligatoriedad de solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo en seres humanos de medicamentos o dispositivos médicos, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitadora o se pretenda la modificación de sus indicaciones terapéuticas.

9.5.4. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2016, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA.

La NOM-220-SSA1-2016 fue publicada en el DOF el 19 de julio del 2017.

La Farmacovigilancia tiene como propósito la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos.

Esta NOM establece los lineamientos para la instalación y operación de la Farmacovigilancia, y es de carácter obligatorio para las instituciones de atención médica, los profesionales de la salud, los establecimientos que realicen investigación

en seres humanos, titulares del registro sanitario o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, incluyendo vacunas, que se utilicen en el tratamiento de seres humanos.

9.5.5. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-240-SSA1-2012, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA TECNOVIGILANCIA.

La NOM-240-SSA1-2012 fue publicada en el DOF el 30 de octubre de 2012

El propósito de la tecnovigilancia es el de garantizar que los dispositivos médicos que se encuentran disponibles en el mercado funcionen de la manera indicada conforme a la intención de uso del fabricante y en caso contrario se tomen las acciones correspondientes para corregir y/o disminuir la probabilidad de recurrencia de los incidentes adversos, con lo cual se busca mejorar la protección de la salud y seguridad de los usuarios de dispositivos médicos.

Esta norma establece los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la tecnovigilancia con la finalidad de garantizar la protección de la salud del paciente y la seguridad de los productos, y es de cumplimiento obligatorio para las instituciones de los sectores público, social y privado del Sistema Nacional de Salud, así como para los profesionales, técnicos y auxiliares de la salud, el titular del registro sanitario de dispositivos médicos o su representante legal en México, los distribuidores y comercializadores, los establecimientos dedicados a la venta y suministro de insumos para la salud y las unidades de investigación clínica que realizan estudios con los mismos y para los usuarios de los dispositivos médicos.

9.5.6. NOM-177-SSA1-2013, QUE ESTABLECE LAS PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS PARA DEMOSTRAR QUE UN MEDICAMENTO ES INTERCAMBIABLE. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS QUE REALICEN LAS PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD. REQUISITOS PARA REALIZAR LOS ESTUDIOS DE BIOCAMPARABILIDAD. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS, CENTROS DE INVESTIGACIÓN O INSTITUCIONES HOSPITALARIAS QUE REALICEN LAS PRUEBAS DE BIOCAMPARABILIDAD.

La NOM-177-SSA1-2013 fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 20 de septiembre del 2013.

Esta Norma establece los lineamientos para operación de los Terceros Autorizados que llevan a cabo pruebas de intercambiabilidad y de biocomparabilidad, es de carácter obligatorio y de requiere demostrar la implementación de un Sistema de Gestión de Calidad que garantice el cumplimiento de la NOM, lo cual es verificado por la COFEPRIS, antes de emitir la Autorización de los establecimientos.

La Unidades Clínicas (Terceros Autorizados) que llevan a cabo pruebas de bioequivalencia, biodisponibilidad y biocomparabilidad, de acuerdo a lo establecido en la propia NOM, deben cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas, tomando como referencia la Guía ICH E6(R2).

9.5.7. ESTUDIOS CLÍNICOS QUE REQUIEREN DE UN PROTOCOLO PREVIAMENTE AUTORIZADO POR LA COFEPRIS

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud establece que requieren de un protocolo previamente autorizado por la COFEPRIS todos los estudios clínicos que se realicen en seres humanos, sobre nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéutico y de rehabilitación o se pretenda modificar los ya conocidos, aquellos en los que se empleen medicamentos de investigación, en las

fases I a IV de investigación farmacológica clínica, los que pretendan evaluar nuevos recursos o modalidades diferentes de las establecidas, de materiales, injertos, trasplantes, prótesis, procedimientos físicos, químicos y quirúrgicos, instrumentos, aparatos, órganos artificiales y otros métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación que se realicen en seres humanos o en sus productos biológicos.

9.5.8. ESTUDIOS CLÍNICOS PARA OBTENCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS

En México, aunque todos los documentos que integran la regulación sanitaria en materia de Investigación Clínica están encaminados, de una u otra manera, a garantizar la seguridad de los sujetos de investigación, y que los resultados de estas sean verídicos y confiables, lo que implícita o explícitamente lleva a las Buenas Prácticas Clínicas, estas solo se encuentran definidas en dos documentos:

- Lineamientos para cumplir las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para la Salud, emitidos por la COFEPRIS el 31 de mayo del 2012, alineando su definición a la de la ICH E6 (R1), además de establecer la obligatoriedad de la aplicación de la citada guía (COFEPRIS, 2012).
- NOM-177-SSA1-2013, que define las Buenas Prácticas Clínicas como “El conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a regir los estudios clínicos de suerte que su diseño, ejecución y el correspondiente informe sobre las actividades realizadas ofrezcan garantía pública que los datos son confiables y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos han sido debidamente protegidos” (Secretaría de Salud, 2013).

El cumplimiento de todos los requisitos establecidos en los documentos normativos se facilita mediante la implementación de un Sistema de Gestión de Calidad, ya sea por parte del sitio de investigación o de la CRO.

10. CONCEPTOS BÁSICOS DEL SISTEMAS DE GESTIÓN DE CALIDAD

10.1. CALIDAD

La guía ISO 9000:2015 define la Calidad como el “Grado en el que un conjunto de características inherentes de un objeto (o servicio) cumple con los requisitos”, lo cual es un concepto muy general, que nos lleva al análisis de otros conceptos, como los requisitos. En una forma más específica, la calidad se define, de forma generalizada, como “el cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso”.

Cuando se trata de servicios, la definición de las especificaciones puede ser más complicada que cuando se trata de productos, sin embargo, cuando se trata de los Estudios de Investigación Clínica, donde los productos que obtenemos son los datos generados de acuerdo a lo establecido en un protocolo previamente diseñado y aprobado para el logro de los objetivos del estudio, que a su vez son documentados, procesados y analizados para finalmente ser plasmados en un informe, debemos establecer estas especificaciones en función de las Buenas Prácticas Clínicas, en primer lugar, a las necesidades del Cliente, en este caso el patrocinador, y de las Partes interesadas, que son los sujetos que participan en el estudio y las autoridades reguladoras que rigen al sitio de investigación y que emplearan los resultados del estudio clínico para la evaluación de un medicamento, dispositivo médico o procedimiento, a fin de otorgar un registro o autorización de comercialización.

10.2. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD

Un Sistema de Gestión de Calidad está integrado por todas las actividades mediante las cuales una organización identifica sus objetivos y determina los procesos y recursos requeridos para lograr los resultados deseados, en términos de calidad, gestionando los procesos y recursos para el logro de los resultados (ISO 9000, 2015).

10.3. GESTIÓN DE CALIDAD

La gestión de la calidad puede incluir el establecimiento de políticas y objetivos de la calidad, y de los procesos para lograr estos objetivos de la calidad a través de la planificación de la calidad, el aseguramiento de la calidad, el control de la calidad y la mejora de la calidad, que cuando se integran, de forma estructurada y documentada, a través del Sistema de Gestión de Calidad (ISO 9000, 2015).

10.4. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

El Aseguramiento de Calidad, es el conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una organización, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados y proporciona los elementos para la mejora continua. Esencialmente, el aseguramiento de calidad describe los medios para hacer cumplir los estándares del control de calidad y se utiliza para confirmar que un sistema es eficaz (ISO 9000, 2015).

10.5. CONTROL DE CALIDAD

El Control de Calidad es la parte de la gestión de la calidad orientada al cumplimiento de los requisitos de la calidad, constituido por un conjunto de actividades operacionales rutinarias puestas en el lugar donde se desarrollan los procesos para identificar y corregir las desviaciones de los requisitos establecidos (ISO 9000, 2015).

10.6. RIESGO

El termino riesgo implica probabilidad y en general se utiliza, para referirse a la posibilidad de que acontezcan sucesos o desenlaces negativos o desfavorables (ISO 9000, 2015). El riesgo en términos de la Investigación Clínica, lo podemos definir como la probabilidad de que se produzca un evento que ponga en riesgo la seguridad de los pacientes o voluntarios que participan en el estudio, así como de la ejecución de

los estudios, que pongan en riesgo los resultados de este, ya sea por pérdida de información o por pérdida de confianza en los resultados obtenidos.

10.7. ANÁLISIS DE RIESGO

El análisis de riesgo examina la eficiencia de los elementos de control que se establecieron en el proceso frente a determinadas situaciones para determinar cuándo van a fallar, en términos de su probabilidad y de su impacto sobre los resultados del proceso.

También puede significar el nivel de riesgo que puede ser esperado en un curso de acción dado y la probabilidad de fracaso si se toma o no una acción determinada (ISO 9000, 2015).

10.8. AUDITORIA

Es el proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias objetivas y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios establecidos (ISO 9000, 2015).

Una auditoría puede ser interna (de primera parte), cuando se lleva a cabo por o en nombre de la propia organización. Cuando la auditoría es realizada por personal de la propia organización, la independencia se demuestra cuando el auditor es libre de responsabilidades en la actividad que se audita.

Las auditorías externas incluyen lo que se denomina generalmente auditorías de segunda y tercera parte. Las auditorías de segunda parte se llevan a cabo por partes que tienen un interés en la organización, tal como los patrocinadores, o por otras personas en su nombre. Las auditorías de tercera parte se llevan a cabo por organizaciones auditoras independientes y externas, tales como las que otorgan la certificación/registro de conformidad o agencias gubernamentales.

10.9. DESVIACIÓN O NO CONFORMIDAD

Una Desviación o No Conformidad se define como el no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

10.10. DESVIACIÓN AL PROTOCOLO

En un estudio clínico, una desviación de protocolo es una variación entre lo que está establecido en el protocolo que ha sido revisado y aprobado, y las actividades o procedimientos reales que se realizan para ese tema en particular. Las desviaciones al protocolo pueden ser menores, cuando no afectan significativamente los derechos o la seguridad del sujeto, o más significativas, cuando los derechos, la seguridad o el bienestar del sujeto se ven afectados negativamente. La mala conducta intencionada también se consideraría una desviación significativa.

10.11. DISCREPANCIA

Una discrepancia es una aclaración de un dato, que hace el monitor o el patrocinador, cuando detecta una diferencia entre un dato registrado en el formato de reporte de caso y el dato en el documento fuente. Es la herramienta mediante la cual se solicita al investigador que las aclare. Es parte del proceso de validación de datos en un ensayo clínico, también llamada Query.

11. INFORMACIÓN DE CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRIVADO DONDE SE EVALUARÁ EL NIVEL DE CUMPLIMIENTO

La Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales (CECYPE) en 1995 por un equipo de médicos e investigadores con más de 30 años de experiencia. Desde su fundación se ha caracterizado por su compromiso con la investigación y el desarrollo tecnológico en favor de la salud humana. Trabaja día a día para ser reconocido en el medio como una institución ética, confiable e innovadora.

AUTORIZACIONES COMO TERCERO AUTORIZADO

CECYPE cuenta con las siguientes autorizaciones como Tercero Autorizado (TA):

- Unidad Clínica para realizar estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos - TA más experimentado en México – 1998 a la fecha.
- Unidad Analítica para realizar estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, del 204 a la fecha.
- Unidad analítica para realizar estudios de perfiles de disolución para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, obtenida y mantenida desde el 2012.
- Unidad clínica para realizar pruebas de biocomparabilidad en medicamentos biotecnológicos, siendo el primero en el país, en el 2016.
- Unidad analítica para realizar pruebas de biocomparabilidad en medicamentos biotecnológicos primer tercero autorizado en México, en 2018.

PERSONAL

CECYPE cuenta con un equipo de más de 60 colaboradores experimentados y altamente capacitados, constituido por investigadores clínicos, investigadores analíticos, subinvestigadores, médicos, químicos, enfermeras, biólogos, psicólogos, administradores de proyectos y otros profesionales de la salud.

El 5% de los colaboradores cuenta con doctorado; el 3% son estudiantes de doctorado; el 27% tiene grado de maestría, mientras que el 11% está cursando alguna; el 35% del personal tiene licenciatura y el restante 18% está cursando la licenciatura o no tiene estudios profesionales.

SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD

El Sistema de Gestión de Calidad cuenta como marco de referencia estructural de su conformación con un Manual de Calidad y un Manual de Organización, así como un organigrama en los cuales se define el marco regulatorio aplicable a los estudios clínicos realizados en las instalaciones tanto de la Unidad Clínica como la Unidad Analítica, así como la estructura organizacional.

El sistema consta de 316 documentos, incluyendo los formatos empleados para el registro y verificación de cada proceso ejecutado en las unidades clínica y analítica

El sistema de control de documentos está integrado por procedimientos escritos para el control de todos los documentos que forman parte de su Sistema de Calidad (generados internamente y de fuentes externas), tales como la reglamentación, documentos proporcionados por patrocinadores y otros documentos no generados dentro de la organización, así como documentos emitidos internamente para el control de los procesos para uso exclusivo de un área, como pudieran ser los protocolos, reportes, informes y registros.

EXPERIENCIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Desde 1997 a la fecha, CECYPE ha ejecutado más de 650 ensayos clínicos de bioequivalencia, biocomparabilidad, fases I, II, III y estudios post-marketing, con alrededor de 270 moléculas (19 biotecnológicas, en las que la experiencia de Cecype es única como primer tercero autorizado).

En relación con la etapa analítica, han desarrollado más de 50 métodos analíticos para perfiles de disolución y bioanalítica).

CECYPE proporciona una amplia gama de servicios que cubren todo el proceso de desarrollo clínico, desde el diseño hasta estudios postcomercialización, como sigue:

Ensayos clínicos Fase I a Fase IV

- Primera vez en humanos
 - Dosis única incremental
 - Dosis múltiples incrementales
- Primera vez en pacientes
 - Evaluación de requerimientos de dosificación
 - Eficacia
- Efectividad y valor en la práctica clínica (ensayos multicéntricos)
- Post-marketing y Farmacovigilancia
 - Farmacovigilancia
 - Vigilancia Post-Marketing
 - Planes de manejo de riesgos
 - Estudios observacionales/de no intervención

Tipos de Estudios

- Estudios biológicos
- Estudios de interacción
- Estudios de efecto de alimentos
- Estudios de bioequivalencia-biodisponibilidad
- Estudios de Biocomparabilidad
- Estudios epidemiológicos
- Estudios observacionales

Principales Áreas Terapéuticas:

- Anestesia

- Nefrología
- Cardiología
- Pediatría
- Dermatología
- Psiquiatría
- Endocrinología
- Reumatología
- Gastroenterología
- Salud oral y dental
- Oncología
- Urología
- Ortopedia
- Vacunas
- Otorrinolaringología
- Voluntarios sanos

12. COMPARACIÓN ENTRE LA ICH E6 (R2) Y LA ISO 14155:2011

Las dos guías de Buenas Prácticas Clínicas que se comparan en este trabajo corresponden a las dos organizaciones de normalización más importantes a nivel internacional, la ICH, enfocada específicamente a los fármacos y medicamentos, y la ISO que tiene un alcance mucho más global.

En la siguiente figura se presentan las diferencias fundamentales entre ambas organizaciones, que fueron descritas en el apartado 8.1 y 8.2



Figura 2. Diferencias fundamentales entre el ICH y la ISO

Derivado del análisis de la Guía ICH E6 (R2) y la ISO 14155:2011, se han identificado las siguientes diferencias:

12.1. DIFERENCIAS EN EL ALCANCE DE LAS GUÍAS.

- En Principio, la ICH E6 (R2) es un estándar unificado para la Unión Europea, Japón, Estados Unidos, Canadá y Suiza para facilitar la aceptación mutua de los datos obtenidos en los Estudios Clínicos, por cualquiera de las autoridades reguladoras de estos países. A partir de la reestructuración del 2015, esta guía se ha ido aplicando de forma paulatina en otros países. Por su parte, la Guía ISO 14155:2011 ha sido consensuada por los miembros del Comité Técnico ISO/TC 194 para la Evaluación Biológica y Clínica de Dispositivos Médicos, integrado por 31 participantes y 20 observadores, de diferentes países, lo que le da un respaldo más amplio, sin embargo, tiene un carácter relativamente voluntario para su aplicación.
- La ICH E6 (R2) está diseñada para la evaluación de Medicamentos, mientras que la ISO 14155:2011 está enfocada en la evaluación clínica de Dispositivos Médicos (con excepción de agentes de diagnóstico *in vitro*), sin embargo, en su alcance establece que puede ser aplicable a todos los demás estudios de investigación clínica.
- Ambas guías internacionales de Buenas Prácticas Clínicas se centran en diseñar, realizar, registrar e informar los resultados de los ensayos clínicos diseñados para evaluar la seguridad y eficacia de medicamentos y dispositivos médicos.

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|----------------------|---|---|
| Grupo creador | ICH. Iniciativa conjunta: reguladores e industria farmacéutica | Comité técnico de ISO: reguladores y (predominantemente) industria de dispositivos médicos |
| Objetivo | Objetivo: armonizar los requisitos para ayudar al desarrollo farmacéutico mundial | Objetivo: estandarización internacional de las investigaciones clínicas de dispositivos médicos |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|----------------------------------|--|--|
| Propósito | Evalúa la eficacia y la seguridad | Evalúa el desempeño clínico y la seguridad |
| Países en donde se aplica | Oficial en Estados Unidos, Europa y Japón, y adoptada en muchos otros países | No se ha adoptado a nivel mundial |

12.2. CONTENIDO DE LAS GUÍAS

Aunque la estructura de las guías es diferente, ambas cubren los mismos temas, en la siguiente tabla se presenta el índice de ambas guías, la tercera y cuarta columnas contiene la correspondencia con la otra guía:

| ICH E6 (R2) | Correspondencia ISO 14155:2011 | ISO 14155:2011 | Correspondencia ICH E6(R2) |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Introducción | Prefacio | Prefacio | Introducción |
| 1. Glosario | 3. | 1. Alcance | Introducción |
| 2. Los principios de GCP de ICH | 4*, 4.1, 4.2, 4.4 | 2. Referencias normativas | NA |
| 3. Junta de revisión institucional / comité de ética independiente (IRB / IEC) | NA | 3. Términos y definiciones | 1. |
| 3.1 Responsabilidades | 4.6. 4.7 | 4. Consideraciones éticas | 2. |
| 3.2. Composición, funciones y operaciones. | NA | 4.1. General | 2. |
| 3.3. Procedimientos | NA | 4.2. Influencia o inducción impropia | 2. |

| ICH E6 (R2) | Correspondencia ISO 14155:2011 | ISO 14155:2011 | Correspondencia ICH E6(R2) |
|---|---|--|---------------------------------------|
| 3.4. Registros | NA | 4.3. Compensación y atención médica adicional | 4.3 |
| 4. Investigador | 9, 9.1 | 4.4. Responsabilidades | 2. |
| 4.1. Calificaciones y acuerdos del investigador | 6.6, 9.2. | 4.5. Comunicación con el comité de ética (CE). | 4.4 |
| 4.2. Recursos adecuados | 9.3 | 4.6. Poblaciones vulnerables | 3.1 |
| 4.3. Atención médica de sujetos de prueba | 4.3, 9.7 | 4.7. Consentimiento informado | 3.1 |
| 4.4. Comunicación con IRB / IEC | 4.5, 9.4 | 5. Planificación de la investigación clínica | 6. |
| 4.5. Cumplimiento del Protocolo | 9.6 | 5.1. General | 6.1, 6.2 |
| 4.6. Producto (s) en investigación | 6.9, 9.6 | 5.2. Evaluación de riesgos | 6.8 |
| 4.7. Procedimientos de aleatorización y apertura del cegado | NA | 5.3. Justificación para el diseño de la investigación clínica. | 6.3, 6.4 |
| 4.8. Consentimiento informado de sujetos de prueba | 6.7, 6.10, 9.5 | 5.4. Plan de investigación clínica (CIP). | 6.1 |
| 4.9. Registros e informes | 5.6, 9.8 | 5.5. Folleto del investigador (IB) | 7.1, 7.2 |

| ICH E6 (R2) | Correspondencia ISO 14155:2011 | ISO 14155:2011 | Correspondencia ICH E6(R2) |
|---|---|---|---------------------------------------|
| 4.10. Informes de progreso | 9.4, 9.6 | 5.6. Formularios de reporte de caso (CRF) | 4.9 |
| 4.11. Informes de seguridad | 9.8 | 5.7. Plan de monitoreo | 5.18 |
| 4.12. Terminación prematura o suspensión de un Ensayo Clínico | 7., 7.1, 8.2 | 5.8. Selección del sitio de investigación. | 5.6 |
| 4.13. Informe (s) final (es) por el investigador | 7.3 | 5.9. Acuerdo (s) | 5.6 |
| 5. Patrocinador | 8. | 5.10. Etiquetado | 5.13 |
| 5.0. Gestión de la calidad | NA | 5.11. Comité de seguimiento de datos (DMC) | 5.5 |
| 5.1. Aseguramiento de la calidad y control de calidad | 8.1 | 6. Conducción de la investigación clínica. | NA |
| 5.2. Organización de investigación por contrato (CRO) | 8.3 | 6.1. General | NA |
| 5.3. Experiencia médica | 8.2 | 6.2. Iniciación del sitio de investigación. | 5.18 |
| 5.4. Diseño de prueba | 8.2 | 6.3. Monitoreo del sitio de investigación. | 5.18 |

| ICH E6 (R2) | Correspondencia ISO 14155:2011 | ISO 14155:2011 | Correspondencia ICH E6(R2) |
|--|---|--|---------------------------------------|
| 5.5. Gestión de ensayos, manejo de datos y mantenimiento de registros | 5.11, 6.5, 6.8, 7.4, 8.2 | 6.4. Eventos adversos y deficiencias del dispositivo. | 5.17 |
| 5.6. Selección de investigador | 5.8, 5.9, 8.2 | 6.5. Documentos de investigación clínica y documentación. | 5.5. |
| 5.7. Asignación de responsabilidades | 8.3 | 6.6. Miembros adicionales del equipo del sitio de investigación | 4.1 |
| 5.8. Compensación a sujetos e investigadores | 6.8, 8.2 | 6.7. Privacidad del sujeto y confidencialidad de los datos. | 4.8 |
| 5.9. Financiamiento | 8.2 | 6.8. Control de documentos y datos. | 5.5, 5.8 |
| 5.10. Notificación / sumisión a la (s) autoridad (s) reguladora (s) | 8.4 | 6.9. Responsabilidad del dispositivo de investigación | 4.6 |
| 5.11. Confirmación de revisión por IRB / IEC | 8.2 | 6.10. Contabilidad de sujetos | 4.8 |
| 5.12. Información sobre producto (s) en investigación | 8.2 | 6.11. Auditoria | 5.19 |
| 5.13. Fabricación, embalaje, etiquetado y codificación de productos en investigación | 5.10, 8.2 | 7. Suspensión, terminación y cierre de la investigación clínica. | 4.12, 5.21 |

| ICH E6 (R2) | Correspondencia ISO 14155:2011 | ISO 14155:2011 | Correspondencia ICH E6(R2) |
|---|---|--|---|
| 5.14. Suministro y manejo de productos en investigación | 5.10, 8.2 | 7.1. Suspensión o terminación prematura de la investigación clínica. | 4.12, 5.21 |
| 5.15. Acceso de registro | 8.2 | 7.2. Cierre de rutina | 8. |
| 5.16. Información de seguridad | 8.2 | 7.3. Informe de investigación clínica | 4.13 |
| 5.17. Informes de reacciones adversas a medicamentos | 6.4, 8.2 | 7.4. Retención de documentos | 5.5 |
| 5.18. Monitoreo | 5.7, 6.2, 6.3 | 8. Responsabilidades del patrocinador. | 5, 7.2 |
| 5.19. Auditoria | 6.11, 8.1 | 8.1. Garantía de calidad clínica y control de calidad. | 5.1, 5.19 |
| 5.20. Incumplimiento | 8.2 | 8.2. Planificación y realización de investigaciones clínicas. | 4.12, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.9, 5.11, 5.12, 5.13, 5.14, 5.15, 5.16, 5.17, 5.18, 5.20, 5.21, 5.22, 5.23 |
| 5.21. Terminación prematura o suspensión de un Ensayo Clínico | 7, 7.1, 8.2 | 8.3. Externalización de tareas y funciones. | 5.2, 5.7 |

| ICH E6 (R2) | Correspondencia ISO 14155:2011 | ISO 14155:2011 | Correspondencia ICH E6(R2) |
|---|---|--|---|
| 5.22. Informes de ensayos/estudios clínicos | 8.2 | 8.4. Comunicación con las autoridades reguladoras. | 5.10 |
| 5.23. Ensayo Clínicos multicéntricos | 8.2 | 9. Responsabilidades del investigador principal. | 4. |
| 6. Protocolo de ensayo clínico y enmienda (s) del protocolo | 5. | 9.1. General | 4. |
| 6.1. Información general | 5.1, 5.4 ANEXO A | 9.2. Calificación del investigador principal. | 4.1 |
| 6.2. Antecedentes | 5.1 | 9.3. Calificación del sitio de investigación | 4.2 |
| 6.3. Objetivos y propósito del ensayo | 5.3 | 9.4. Comunicación con la CE | 4.1, 4.4 |
| 6.4. Diseño de prueba | 5.3 | 9.5. Proceso de consentimiento informado | 4.8 |
| 6.5. Selección y retiro de sujetos. | ANEXO A | 9.6. Cumplimiento de la CIP. | 4.5, 4.6, 4.10 |
| 6.6. Tratamiento de sujetos | ANEXO A | 9.7. Atención médica de sujetos. | 4.3 |
| 6.7. Evaluación de la eficacia | ANEXO A | 9.8. Reporte de seguridad | 4.9, 4.11 |
| 6.8. Evaluación de la seguridad | 5.2 | ANEXO A: Plan de Investigación Clínica (CIP) | 6.1, 6.5, 6.6, 6.7, 6.9, 6.10, 6.11, 6.12, |

| ICH E6 (R2) | Correspondencia ISO 14155:2011 | ISO 14155:2011 | Correspondencia ICH E6(R2) |
|--|---|---|---------------------------------------|
| | | | 6.13. 6.14, 6.15, 6.16 |
| 6.9. Estadística | ANEXO A | ANEXO B: Folleto del Investigador (IB) | 7., 7.3, Apéndice 1 y 2 |
| 6.10. Acceso directo a datos / documentos fuente | ANEXO A | ANEXO C: Formato de reporte de Caso (CRF) | NA |
| 6.11. Control de calidad y control de calidad | ANEXO A | ANEXO D: Reporte de Investigación Clínica | NA |
| 6.12. Ética | ANEXO A | ANEXO E: Documentos Esenciales de Investigación Clínica | 8., 8.1, 8.2, 8.3, 8.4 |
| 6.13. Manejo de datos y mantenimiento de registros | ANEXO A | ANEXO F: Categorización de Eventos Adversos | NA |
| 6.14. Financiamiento y seguro | ANEXO A | Bibliografía | NA |
| 6.15. Política de publicación | ANEXO A | No incluidos | |
| 6.16. Suplementos | ANEXO A | | |
| 7. Folleto del investigador | ANEXO B | | |
| 7.1. Introducción | 5.5 | | |
| 7.2. Consideraciones generales | 5.5 | | |

| ICH E6 (R2) | Correspondencia ISO 14155:2011 | ISO 14155:2011 | Correspondencia ICH E6(R2) |
|---|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 7.3. Contenido del folleto del investigador. | ANEXO B | | |
| 7.4. APÉNDICE 1: Folleto del Investigador | ANEXO B | | |
| 7.5. Apéndice 2: contenido del folleto del investigador (ejemplo) | ANEXO B | | |
| 8. Documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico | 7.2 ANEXO E | | |
| 8.1. Introducción | ANEXO E | | |
| 8.2. Antes de que comience la fase clínica del ensayo | ANEXO E | | |
| 8.3 Durante la conducción del ensayo clínico | ANEXO E | | |
| 8.4 Después de la finalización o terminación de la prueba | ANEXO E | | |

*Los Principios de las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH E6(R2) están basados en la Declaración de Helsinki (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2013), aunque no están incluidos como tal en la ISO 14155:2011, constituyen una de las actualizaciones de la ISO 14155:2020, en la que se agrega los principios de GCP en consonancia con ICH E6 (R2) y la Declaración de Helsinki (Sather & Lawyer, 2021).

12.3. TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Existen algunas diferencias entre las definiciones contenidas en ambas guías, debido principalmente a la diferencia entre sus alcances, siendo las más relevantes las que se presentan a continuación.

Comparación de Términos Clave

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ÍTEM | ISO 14155:2011 |
|------|---|------|---|
| 1.1 | <p>Reacción Adversa al Medicamento (ADR): Todas las reacciones nocivas y no deseadas relacionadas a un medicamento en investigación, con cualquier dosis, deben ser consideradas como Reacción Adversa al Medicamento. Debido a la naturaleza sistémica de los medicamentos, la relación causal entre el medicamento y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, por lo que todos los eventos adversos deberán capturarse y analizarse como potencialmente relacionados con el medicamento.</p> <p>Para productos ya comercializados, esto aplica únicamente a las dosis normalmente utilizadas para profilaxis, diagnóstico o tratamiento.</p> | 3.1 | <p>Efecto Adverso del Dispositivo (ADE): Evento adverso relacionado con el uso de un dispositivo médico en investigación. Incluye eventos adversos resultantes de instrucciones insuficientes o inadecuadas para el uso, despliegue, implantación, instalación u operación, o cualquier mal funcionamiento del dispositivo médico en investigación, un error del usuario, o un mal uso intencional del dispositivo médico en investigación.</p> <p>Eventos adversos no restringidos a sujetos de investigación, también pueden ser usuarios u otras personas</p> |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ÍTEM | ISO 14155:2011 |
|------|--|------|--|
| 1.2 | <p>Evento Adverso (AE): Cualquier incidente médico adverso en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se le administró un producto farmacéutico y que necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento, Un AE puede ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociados temporalmente con el uso de un medicamento (en investigación), este relacionado o no con el medicamento (en investigación).</p> | 3.2 | <p>Evento Adverso (AE): Cualquier incidente médico adverso, enfermedad o lesión no intencionada, o signos clínicos desfavorables (incluidos hallazgos anormales de laboratorio) en sujetos, usuarios u otras personas, estén o no relacionados con el dispositivo médico en investigación. Incluye eventos relacionados con el dispositivo médico en investigación o el comparador y eventos relacionados con los procedimientos involucrados. Esta definición está restringida a eventos relacionados con los dispositivos médicos en investigación.</p> |
| 1.50 | <p>Evento Adverso Serio (SAE), o Reacción Adversa Seria al Medicamento (SADR): Un evento adverso a cualquier nivel de dosis que resulte en muerte, afección potencialmente mortal, hospitalización u hospitalización prolongada, discapacidad o incapacidad persistente o significativa, o anomalía congénita, o defecto congénito.</p> | 3.37 | <p>Evento Adverso Serio (SAE) o Reacción Adversa Seria al Dispositivo (SADE): Un evento adverso que provoque la muerte, un deterioro grave de la salud, que provoque una enfermedad o lesión potencialmente mortal, un impedimento permanente, una hospitalización o su prolongación, o una</p> |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ÍTEM | ISO 14155:2011 |
|-------|--|------|---|
| | No incluye explícitamente la intervención médica para prevenir un SAE y no excluye explícitamente las hospitalizaciones planificadas de la definición de SAE. | | intervención médica o quirúrgica para prevenir lo anterior, o que provoque sufrimiento o muerte fetal, o anomalía congénita, o defecto de nacimiento. La hospitalización planificada por una condición preexistente, o un procedimiento requerido por el Plan de Investigación Clínica (CIP), sin un deterioro grave de la salud, no se considera un evento adverso grave. |
| 1.12 | Ensayo / Estudio Clínico: Investigación en sujetos humanos destinada a descubrir o verificar los efectos de un producto en investigación. Los términos “ensayo clínico” y “estudio clínico” son sinónimos. | 3.6 | Investigación Clínica: Investigación clínica en uno o más sujetos humanos, realizada para evaluar la seguridad o la eficacia de un dispositivo médico "Ensayo clínico" o "estudio clínico" son sinónimos de "investigación clínica". |
| 1.27. | Comité de Ética Independiente: Un organismo independiente (una junta de revisión o un comité, institucional, regional, nacional o supranacional), compuesto por profesionales médicos y miembros no médicos, cuya | 3.18 | Comité de Ética (EC): Órgano independiente responsable de revisar las investigaciones clínicas con el fin de proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos humanos que participan en una investigación clínica. |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ÍTEM | ISO 14155:2011 |
|------|---|------|---|
| | <p>responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos. sujetos involucrados en un ensayo y para proporcionar seguridad pública de esa protección, mediante, entre otras cosas, revisando y aprobando / proporcionando una opinión favorable sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador (es), las instalaciones y los métodos y material para ser utilizado en la obtención y documentación del consentimiento informado de los sujetos del ensayo.</p> | | <p>Para los propósitos de esta Guía Internacional, “comité de ética” es sinónimo de “comité de ética de la investigación” o “Comité de Revisión Institucional”.</p> |
| 1.31 | <p>Comité de Revisión Institucional (IRB)/ Comité de Ética Independiente (IEC): Organismos independientes formados por miembros médicos y no médicos, responsables de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos humanos involucrados en un ensayo mediante la revisión, aprobación y revisión</p> | | |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ÍTEM | ISO 14155:2011 |
|------|--|------|--|
| | <p>continua del protocolo del ensayo.</p> <p>El estatus legal de la IEC es diferente en cada país, pero debería permitir que la IEC actúe de acuerdo con las GCP en esta guía.</p> | | |
| 1.34 | <p>Investigador: Una persona responsable de la realización del ensayo clínico en un sitio de ensayo. Si un equipo de individuos realiza una prueba en un sitio de prueba, el investigador es el líder responsable del equipo y puede llamarse el investigador principal.</p> | 3.33 | <p>Investigador principal: Persona calificada responsable de conducir la investigación clínica en un sitio de investigación.</p> |
| 1.56 | <p>Subinvestigador: Cualquier miembro individual del equipo del ensayo clínico designado y supervisado por el investigador en el sitio del estudio para realizar procedimientos críticos y/o tomar decisiones importantes relacionadas con el ensayo.</p> | 3.24 | <p>Investigador/subinvestigador/coinvestigador: Miembro individual del equipo del sitio de investigación designado y supervisado por el investigador principal en un sitio de investigación para realizar procedimientos críticos relacionados con la investigación clínica o para tomar decisiones importantes relacionadas con la investigación clínica</p> |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ÍTEM | ISO 14155:2011 |
|------|--|------|---|
| 1.44 | <p>Protocolo: Establece los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un ensayo. Por lo general, proporciona los antecedentes y la justificación del juicio.</p> <p>En ICH E6 (R2), protocolo se refiere tanto al protocolo, como a las enmiendas del protocolo.</p> | 3.7 | <p>Plan de Investigación Clínica (CIP): Establece el fundamento, objetivos, diseño y análisis propuesto, la metodología, el seguimiento, la realización y el mantenimiento de registros de la investigación clínica.</p> <p>“Protocolo” y “CIP” son intercambiables, pero protocolo también puede referirse a significados no relacionados con las investigaciones clínicas, y estos varían de un país a otro, es por eso por lo que la, ISO 14155 usa el término CIP.</p> |
| 1.33 | <p>Producto de Investigación (IP): Una forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que se está probando o se usa como referencia en un ensayo clínico.</p> <p>Incluye productos utilizados para indicaciones no aprobadas o para obtener más información sobre el uso aprobado.</p> | 3.23 | <p>Dispositivo Médico de Investigación: Dispositivo médico que es evaluado por seguridad o rendimiento en una investigación clínica.</p> <p>Es intercambiable con "dispositivo de investigación".</p> |
| 1.59 | <p>Sitio de prueba: La(s) ubicación(es) donde se realizan las actividades relacionadas con el ensayo.</p> | 3.22 | <p>Sitio de investigación/Centro de Investigación: Institución o lugar donde se realiza la investigación clínica.</p> |

Definiciones de la ICH E6(R2) no considerados en la ISO 14155:2011

La guía ICH E6(R2) contiene, en su glosario, definiciones que no están incluidas en el glosario de la ISO 14155:2011, aun cuando algunos conceptos si son utilizados en el cuerpo de la guía.

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|------|--|---|
| 1.45 | Enmienda al protocolo: Una descripción por escrito de un cambio o una aclaración formal de un protocolo. | Aunque no incluye la definición, si utiliza el término en el texto de la guía. |
| 1.4 | Requisitos regulatorios aplicables: Cualquier ley y regulación que aborde la realización de ensayos clínicos de productos en investigación. | Aunque no incluye la definición, si utiliza el término en el texto de la guía. |
| 1.5 | Aprobación (en relación con las Juntas de Revisión Institucional): La decisión afirmativa del IRB de que el ensayo clínico se ha revisado y puede realizarse en el sitio de la institución dentro de los límites establecidos por el IRB, la institución, la Buena Práctica Clínica (GCP) y los requisitos reglamentarios aplicables. | Solo considera sinónimo de Comité de Ética, hace referencia a su aprobación, pero no la define. |
| 1.18 | Comité Coordinador: Un comité que un patrocinador puede | No lo considera |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|------|--|--|
| | organizar para coordinar la realización de un ensayo multicéntrico. | |
| 1.21 | <p>Acceso Directo: Permiso para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe que sea importante para la evaluación de un ensayo clínico. Cualquier parte (por ejemplo, autoridades reguladoras nacionales y extranjeras, monitores y auditores del patrocinador) con acceso directo debe tomar todas las precauciones razonables dentro de los límites de los requisitos reglamentarios aplicables para mantener la confidencialidad de las identidades de los sujetos y la información de propiedad del patrocinador.</p> | Aunque no incluye la definición, si utiliza el término en el texto de la guía. |
| 1.23 | <p>Documentos Esenciales: Documentos que individual y colectivamente permiten la evaluación de la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos.</p> | Los establece de forma prácticamente similar, aunque no los define. |
| 1.24 | <p>Buenas Prácticas Clínicas (GCP): Un estándar para el diseño, la conducción, el desempeño, la monitorización, la auditoría, el</p> | No incluye una definición como tal en el glosario. |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|------|--|--|
| | registro, el análisis y el informe de los ensayos clínicos que garantiza que los datos y los resultados informados son creíbles y precisos, y que los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos del estudio son protegido. | |
| 1.26 | Testigo Imparcial: Una persona, que es independiente del ensayo, que no puede ser injustamente influenciada por las personas involucradas en el ensayo, que asiste al proceso de consentimiento informado si el sujeto o el representante legalmente aceptable del sujeto no puede leer, y que lee el formulario de consentimiento informado y cualquier otro Información escrita suministrada al sujeto. | Si lo considera, aunque no con el adjetivo “imparcial”, y no lo incluye en las definiciones. |
| 1.31 | Junta de Revisión Institucional (IRB): Un organismo independiente formado por miembros médicos, científicos y no científicos, cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos humanos involucrados en un Ensayo Clínico, entre otras cosas, revisando, aprobando y | Lo considera como Comité de Ética |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|------|---|--|
| | proporcionando revisión continua del protocolo del ensayo y las enmiendas y de los métodos y materiales que se utilizarán para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del ensayo. | |
| 1.29 | Inspección: El acto de una autoridad reguladora de realizar una revisión oficial de documentos, instalaciones, registros y cualquier otro recurso que la autoridad considere que está relacionado con el ensayo clínico y que puede ubicarse en el sitio del ensayo, en las instalaciones del patrocinador y/o de la organización de investigación por contrato (CRO), o en otros establecimientos que la autoridad reguladora considere apropiados. | Aunque no incluye la definición, si utiliza el término en el texto de la guía. |
| 1.30 | Institución (medica): Cualquier entidad o agencia pública o privada o centro médico o dental donde se realicen ensayos clínicos. | Integrada al concepto de Sitio de Investigación |
| 1.49 | Autoridades Reguladoras: Cuerpos que tienen el poder de regular. En la Guía de GCP de ICH, la expresión Autoridades | Aunque no incluye la definición, si utiliza el termino en el texto de la guía. |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|------|---|--|
| | reguladoras incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos enviados y las que realizan inspecciones. Estos organismos a veces se denominan autoridades competentes. | |
| 1.54 | Patrocinador-Investigador: Un individuo que inicia y conduce, solo o con otros, un ensayo clínico y bajo cuya dirección inmediata el producto en investigación es administrado, dispensado o usado por un sujeto. El término no incluye a ninguna persona que no sea un individuo (por ejemplo, no incluye una corporación o una agencia). Las obligaciones de un investigador-patrocinador incluyen tanto las de un patrocinador como las de un investigador. | No lo considera |
| 1.55 | Procedimientos Estándar de Operación: Instrucciones detalladas y escritas para lograr la uniformidad del desempeño de una función específica. | Aunque no incluye la definición, si utiliza el termino en el texto de la guía. |
| 1.58 | Código de identificación del sujeto: Un identificador único asignado por el investigador a cada sujeto del ensayo para proteger la | Lo considera implícitamente. |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|--------------------|---|---|
| | <p>identidad del sujeto y se usa en lugar del nombre del sujeto cuando el investigador informa eventos adversos y / u otros datos relacionados con el ensayo.</p> | |
| <p>1.62</p> | <p>Bienestar (de los sujetos de prueba): La integridad física y mental de los sujetos que participan en un ensayo clínico.</p> | <p>Aunque no incluye la definición, si utiliza el termino en el texto de la guía.</p> |
| <p>1.63</p> | <p>Copia Certificada: Una copia (independientemente del tipo de medio utilizado) del registro original que se haya verificado (es decir, mediante una firma fechada o por generación a través de un proceso validado) para tener la misma información, incluidos los datos que describen el contexto, el contenido y Estructura, como el original.</p> | <p>No lo considera</p> |
| <p>1.64</p> | <p>Plan de Monitoreo: Un documento que describe la estrategia, los métodos, las responsabilidades y los requisitos para monitorear el ensayo.</p> | <p>Aunque no incluye la definición, si utiliza el termino en el texto de la guía.</p> |
| <p>1.65</p> | <p>Validación de Sistemas Computarizados: Un proceso para establecer y documentar que los requisitos especificados de un sistema computarizado pueden</p> | <p>No lo considera</p> |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|------|---|----------------|
| | cumplirse de manera consistente desde el diseño hasta la clausura del sistema o la transición a un nuevo sistema. El enfoque de la validación debe basarse en una evaluación de riesgos que tenga en cuenta el uso previsto del sistema y el potencial del sistema para afectar la protección de sujetos humanos y la confiabilidad de los resultados de los ensayos. | |

Definiciones de la ISO 14155:2011 no consideradas en la ICH E6(R2)

A su vez, la ISO 14155:2011 contiene, definiciones que no están incluidas en el glosario de la ICH E6(R2), la mayoría de ellas relacionadas específicamente con los dispositivos médicos.

| | ISO 14155:2011 | ICH E6 (R2) |
|------|--|---|
| 3.9 | Desempeño clínico: Comportamiento de un dispositivo médico o respuesta del sujeto a ese dispositivo médico en relación con su uso previsto, cuando se aplica correctamente al sujeto apropiado. | Es equivalente a la eficacia en los medicamentos. |
| 3.14 | Desviación: Instancia de incumplimiento, intencional o no, de los requisitos del CIP. | La considera sin definirla. |
| 3.16 | Deficiencia del dispositivo: La insuficiencia de un dispositivo médico con respecto a su identidad, calidad, durabilidad, fiabilidad, seguridad o rendimiento | No la considera ya que es específica para dispositivos médicos. |

| | ISO 14155:2011 | ICH E6 (R2) |
|------|--|--|
| 3.20 | Independiente: No participan en la realización de una investigación clínica, a excepción de sus responsabilidades específicamente asignadas, para evitar sesgos o un conflicto de intereses | Aunque no incluye la definición, si utiliza el termino en el texto de la guía. |
| 3.27 | Mal funcionamiento: Falla de un dispositivo médico en investigación para funcionar de acuerdo con su propósito previsto cuando se utiliza de acuerdo con las instrucciones de uso o lo establecido en el CIP. | No la considera ya que es específica para dispositivos médicos. |
| 3.32 | Punto de reclutamiento: Momento a partir de la cual, luego del reclutamiento, un sujeto firma y fecha el formulario de consentimiento informado. | No utiliza el concepto. |
| 3.35 | Reclutamiento: Esfuerzos activos para identificar sujetos que pueden ser adecuados para la inscripción en la investigación clínica. | Aunque no incluye la definición, si utiliza el termino en el texto de la guía. |
| 3.43 | Error de uso: Acto u omisión de un acto que resulta en una respuesta de dispositivo médico diferente a la prevista por el fabricante o esperada por el usuario | No la considera ya que es específica para dispositivos médicos. |

12.4. FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DEL COMITÉ DE ÉTICA (CE)

En cuanto al Comité de Ética, la Guía ISO 14155:2011 no incluye un capítulo como tal, y no establece la estructura de este, pero si establece las responsabilidades y funciones, en términos generales, de forma equivalente a lo que se establece en la ICH E6(R2):

- Los Comités de Ética, Ética en la Investigación, o Comité de Ética Independiente, son responsables de proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los

sujetos que participan en los estudios clínicos, sean voluntarios sanos o pacientes, con especial énfasis en las poblaciones vulnerables, supervisando la investigación.

- Los comités deben elaborar procedimientos para todas sus actividades, apegándose a ellos en su actuar.
- Establecer una frecuencia para la revisión de los ensayos clínicos, que permita un seguimiento continuo.
- Notificar a sus miembros la programación de sus reuniones y establecer mecanismos de dirección de esta.
- Tomar las decisiones al menos con el quórum mínimo aceptable.
- Especificar que no debe realizarse ninguna prueba a los sujetos previo a la aprobación del estudio.
- Los comités pueden invitar a sus sesiones a personas externas (no miembros) para el abordaje de temas especiales.

Adicionalmente, al ICH E6 (R2) especifica que el comité debe estar conformado por al menos 5 miembros, de los cuales:

- Al menos 1 de ellos debe pertenecer a un área no científica
- Al menos 1 que sea independiente de la institución / sitio del ensayo

Ambas pautas establecen que los CE deben revisar y tomar una decisión en un período de tiempo razonable sobre los siguientes documentos:

- Protocolo del Estudio o Plan de Investigación Clínica (CIP)
- Formularios de consentimiento informado por escrito
- Información de seguridad disponible
- Pago y compensación a los sujetos
- Procedimientos de reclutamiento de sujetos
- Manual del investigador (IB)

- Currículum vitae (CV) actualizado del investigador,
- Otros documentos relevantes necesarios para tomar una decisión.
- Los Comités de Ética también pueden solicitar que se presente el de formularios de reporte de casos (CRF), documentos relacionados con el pago o compensación a Investigador Principal o a la institución, conflictos de intereses y Seguro de Investigación Clínica.
- El patrocinador, el investigador, y el personal que participen en el estudio clínico deben evitar influencias indebidas, y solo debe desviarse del protocolo o CIP en situaciones de emergencia, e informarlo al Comité de Ética.

12.5. CALIFICACIÓN Y RECURSOS DEL INVESTIGADOR

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|--|--|---|
| Capacitación y calificación del investigador | El investigador debe ser un médico o dentista calificado | El investigador debe estar calificado por educación, capacitación y experiencia. |
| Responsabilidad Ética | Debe cumplir con las GCP y con los requisitos reglamentarios aplicables | Declarar los conflictos de intereses, incluidos los financieros, con la investigación clínica |
| Acceso al patrocinador y autoridades reguladoras | Permitir que el patrocinador supervise y audite el estudio, y que las autoridades reguladoras realicen inspecciones. | No lo establece como una responsabilidad del Investigador |
| Delegación de actividades | Mantener una lista de las personas debidamente | No establece explícitamente que se tenga que tener un |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|---|---|---|
| | calificadas con las funciones que les han sido delegadas. | documento de delegación de actividades |
| Capacitación para el consentimiento informado | No lo establece de forma explícita | Estar capacitado para obtener el consentimiento informado |

Adicionalmente, ambas guías establecen que el investigador debe:

- Estar calificado por formación, educación y experiencia, debe estar capacitado en el protocolo, uso del o los productos de investigación, y es responsable de capacitar a los otros miembros del equipo para que sigan el protocolo.
- Gestionar la conducta del día a día y demostrará que el sitio tiene la cantidad necesaria de sujetos elegibles dentro de un período de tiempo.
- Mantener personal e instalaciones calificados durante todo el ensayo.

12.6. RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR RESPECTO A LOS PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN

En ambas guías se establece que:

- El investigador es responsable de los productos / dispositivos en investigación.
- El investigador debe documentar y mantener los registros de la recepción, uso, devolución y eliminación de los productos de investigación.

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|---------------------------|---|--|
| Información a los sujetos | El investigador es responsable de explicar a cada sujeto el uso | El investigador es responsable de proporcionar al sujeto |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|---------------------------------------|--|--|
| respecto al producto de investigación | del producto de investigación y verificar a intervalos apropiados, que se sigan las instrucciones. | instrucciones sobre el uso, manejo, almacenamiento y devolución adecuados del dispositivo de investigación y los procedimientos para posibles situaciones de emergencia relacionadas con el estudio clínico. |

12.7. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO:

Ambas pautas establecen que el investigador debe:

- Asegurar que se brinde la atención médica adecuada a todos los sujetos durante todo el desarrollo del estudio clínico.
- Mantener comunicación con el EC respecto al avance del estudio, las desviaciones y los eventos adversos presentados.
- Garantizar el proceso de consentimiento informado y el cumplimiento de las instrucciones del protocolo
- Informar al médico del sujeto cuando se requiera atención médica adicional (por ejemplo, para AE o enfermedad intercurrente)
- Cuando un sujeto retire su consentimiento del estudio, hacer un "esfuerzo razonable" para determinar las razones del retiro, respetando los derechos y la privacidad del sujeto
- Explicar y documentar las desviaciones del protocolo, mantener los documentos fuente y asegurarse que la información descargada en los CRF sea precisa.

12.8. INFORMES DE SEGURIDAD

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|---|--|--|
| Documentación y reporte de eventos adversos | Informar todos los SAE al patrocinador, excepto aquellos para los que el protocolo indique que no es necesario un informe inmediato. | Todos los EA y las deficiencias del dispositivo deben registrarse y evaluarse |
| | Informar los SAE inesperados a las autoridades reguladoras y al IRB / IEC, según lo requieran las regulaciones locales. | Todos los SAE y las deficiencias del dispositivo que podrían haber provocado un SADE deben informarse al patrocinador, detallarse en un informe y comunicarse al EC y a las autoridades reguladoras. |
| | Informar EA críticos de seguridad al patrocinador. | |
| Información adicional al patrocinador | Informar al patrocinador y al IRB / IEC las muertes y proporcionar cualquier información adicional solicitada (por ejemplo, informes de autopsias) | Proporcionar al patrocinador la información adicional solicitada relacionada con los informes de seguridad de un evento. |

12.9. GESTIÓN DE CALIDAD

Ambas guías establecen la Gestión de Calidad en el ensayo clínico como una responsabilidad del patrocinador, que puede desempeñar de manera directa o a través de una CRO, para lo cual debe:

- Implementar y mantener un sistema de control y aseguramiento de la calidad con procedimientos escritos (SOP).
- Asegurar que se lleve a cabo el ensayo o investigación clínica, y que los datos se generen, documenten e informen de acuerdo con el protocolo, las GCP y los requisitos reglamentarios.

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|------------------------------------|---|---|
| Gestión de Calidad | Lineamientos para la gestión de calidad más detalladas que en la ISO: 14155 | Se refiere a ISO 13485 para la gestión de la calidad. |
| Aseguramiento y Control de calidad | Implementar un sistema para asegurar la calidad en todas las etapas del estudio clínico y centrarse en las actividades esenciales | Utilizar métodos de control de calidad para cumplir con los requisitos de auditoría |
| Enfoque basado en riesgos | Utilizar un enfoque basado en el riesgo para la gestión de la calidad | Referencia a la ISO 14971 para el proceso de gestión de riesgos. |
| Protocolo del estudio clínico | El control y la garantía de calidad deben incluirse en el protocolo y los documentos esenciales | No lo considera |
| Acceso de las partes involucradas | Asegurar el "acuerdo de todas las partes involucradas para garantizar el acceso directo a todos los sitios relacionados con | Acceso de las partes involucradas |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|---|--|--|
| | el ensayo, datos, documentos de origen e informes". | |
| Control de Calidad de los datos | Aplicar control de calidad (QC) al manejo de datos para garantizar datos confiables (procesados correctamente) | No lo considera |
| Acuerdos con los involucrados en el estudio clínico | Los acuerdos con todos los participantes en los ensayos clínicos deben estar por escrito | Mantenga un registro y documente el acuerdo con todas las partes involucradas en el estudio clínico. |
| No conformidades | No lo indica de forma explícita | Justificar y documentar las excepciones a los requisitos. |

12.10. ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO)

Las dos guías establecen que:

- El patrocinador puede transferir cualquiera o todos los deberes y funciones a un CRO con un acuerdo firmado, pero la responsabilidad última por la calidad y la integridad de los datos del ensayo o investigación clínica siempre reside en el patrocinador.
- Todos los requisitos que se aplican al patrocinador también se aplican al CRO (si se transfiere la responsabilidad a una CRO).
- Los deberes y funciones de CRO transferidos deben especificarse por escrito.

12.11. MONITORIZACIÓN

Ambas guías requieren que los patrocinadores:

- Designen y supervisen monitores calificados para verificar que los derechos y el bienestar del sujeto estén protegidos, que los datos sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente y que la conducción del ensayo clínico se realice en apego a lo establecido en el protocolo, las GCP y los requisitos reglamentarios locales.
- Elaboren y sigan un plan de seguimiento.

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|-------------------|--|--|
| Monitores | Los monitores deben estar debidamente capacitados y documentados para tener el conocimiento científico y clínico adecuado, y estar completamente familiarizados con el producto de investigación, el protocolo, el formato de consentimiento informado, los procedimientos estandarizados de operación, las GCP y los requisitos regulatorios. | No indica requisitos de los monitores |
| Plan de Monitoreo | El patrocinador debe asegurarse de que los estudios clínicos sean monitoreados adecuadamente, utilizando un enfoque basado en el riesgo, con una supervisión suficiente de los procedimientos e informes de Monitorización, | Se debe seguir un plan de Monitorización, que puede ser independiente del CIP, para monitorear la realización de la investigación clínica. |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|------------------|--|---|
| | siguiendo el plan de Monitorización previamente establecido. | |
| Monitoreo Remoto | No considera la monitorización remota | Se discute la monitorización en el sitio <i>versus</i> la monitorización remoto |

12.12. AUDITORIAS

Ambas pautas requieren que los patrocinadores:

- Se aseguren de que los auditores estén calificados, con la capacitación y experiencia necesaria para realizar auditorías de manera adecuada.
- Se aseguren de que las auditorías cumplan con los procedimientos escritos del patrocinador.

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|---------------------------|---|---|
| Propósito de la Auditoria | El propósito de la auditoria es tener una evaluación de la realización del ensayo y el cumplimiento del protocolo independientemente de la monitorización y de los controles de calidad | Las auditorías de ensayos clínicos pueden ser realizadas por el patrocinador o terceros designados por el patrocinador, para evaluar el cumplimiento del CIP, los procedimientos escritos, las GCP y los requisitos regulatorios aplicables |
| | El patrocinador designa a personas independientes, calificadas y con experiencia | |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|------|---|---|
| | No lo indica de forma explícita | Sirve para evaluar la efectividad de la monitorización |
| | No lo indica de forma explícita | Permiten evaluar desviaciones graves o repetitivas al CIP, o sospechas de fraude. |
| | Se deben documentar las observaciones y los hallazgos | No lo indica de forma explícita |
| | No indica | Preparar un sitio para recibir una inspección reguladora. |

12.13. INFORMES

Ambas pautas requieren que los patrocinadores deben:

- Asegurarse de que los informes de los ensayos clínicos se preparen y entreguen a las agencias reguladoras cuando sea necesario, independientemente de la finalización o terminación anticipada del ensayo.
- Emitir un informe final del estudio firmado y fechado, si es necesario.
- El informe se entregue al patrocinador, a los investigadores del sitio (para revisión y comentarios), a los comités (IRB/IEC), y a las autoridades reguladoras, cuando sea necesario.

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|---------------------------|---|---|
| Contenido de los informes | Los informes de ensayos clínicos necesarios para las aplicaciones de autorización de comercialización deben cumplir | El patrocinador debe asegurarse de que los informes escritos incluyan: identificación del dispositivo, metodología, |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|------------------------------|--|---|
| | con los estándares de la ICH E3 Estructura y Contenido de los Informes de Estudios Clínicos. | desviaciones del CIP, análisis de datos, y una evaluación crítica de los objetivos de la investigación clínica. |
| Revisión por el patrocinador | No lo indica de forma explícita | Si el revisor no está de acuerdo con el informe, el patrocinador debe registrar los comentarios y comunicarlo a los investigadores. |
| Resguardo de documentos | No lo indica de forma explícita | El patrocinador y el investigador conservan los documentos que se requieren. |

12.14. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado siempre se obtiene antes de iniciar cualquier procedimiento que sea parte del Ensayo Clínico. El proceso debe asegurar que el sujeto no renuncie a ningún derecho legal, y que no sea coaccionado o influenciado para participar o continuar en el estudio. Si el sujeto no puede leer, un testigo puede explicar el formulario al individuo y se puede obtener el consentimiento verbal.

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|--|---|---|
| Procedimiento del Consentimiento Informado | El proceso debe seguir las GCP, las recomendaciones del IRB / IEC y otros requisitos reglamentarios aplicables. | El CIP puede contener la descripción del proceso para obtener el consentimiento |

| ÍTEM | ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|---|---|--|
| Excepciones al Consentimiento Informado | Solo en situaciones de emergencia, donde no es posible obtener el consentimiento informado, se podrán iniciar el protocolo sin el consentimiento informado. | Algunos tratamientos de emergencia pueden requerir que se inicie el protocolo, y el consentimiento informado se obtenga tan pronto como sea posible. |
| Ensayos clínicos no terapéuticos. | Los ensayos no terapéuticos deben realizarse solo en sujetos que den su consentimiento personalmente, y lo fechen y firmen. | No se discuten los ensayos e investigaciones no terapéuticos |

12.15. CONTENIDO DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR

Existen diferencias significativas entre los requerimientos del manual del investigador, según la ICH E6(R2) y la ISO 14155; sin embargo, ambas pautas establecen que el propósito del Manual del Investigador es proporcionar datos de seguridad y eficacia/rendimiento de los productos de investigación para ayudar a los investigadores en el adecuado desarrollo de los Estudios Clínicos.

Contenido del Manual del Investigador

| ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|---------------------------------|--|
| Declaración de confidencialidad | No lo indica |
| Página de firmas (opcional) | Identificación del Manual del Investigador |
| Tabla de Contenido | No lo indica |

| ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|---|--|
| Resumen | No lo indica |
| Introducción | No lo indica |
| Propiedades y formulación físicas, químicas y farmacéuticas | Información del dispositivo de Investigación |
| Estudios no clínicos | Pruebas preclínicas |
| Pruebas en humanos | Datos clínicos existentes |
| No lo indica | Gestión de riesgos |
| Experiencia en la comercialización | No lo indica |
| Resumen de datos y orientación para el investigador | No lo indica |
| Referencias (al final de cada capítulo) | Referencias reguladoras y de otro tipo. |
| Apéndices (si se requieren) | No lo indica |

12.16. PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO Y CONTENIDO DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CIP)

Existen diferencias significativas entre la estructura y contenido mínimo de los protocolos elaborados conforme a la guía ICH E6(R2), con respecto al Plan de Investigación Clínica elaborado de acuerdo a la ISO 14155:2021, sin embargo, ambas guías requieren que el documento incluya un diseño de ensayo justificado, que permita minimizar el sesgo (p. ej., aleatorización y cegamiento), y que incluya objetivos, criterios de valoración primarios/secundarios, etc.

Contenido del Protocolo/Plan de Investigación Clínica

| ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|----------------------------------|---|
| No lo indica | Introducción |
| Información General | Identificación del Plan de Investigación Clínica, del patrocinador y de los Investigadores y sitio de investigación |
| | Sinopsis del Estudio |
| | Identificación y descripción del dispositivo de investigación. |
| Antecedentes | No lo indica |
| Objetivos y propósito del ensayo | Justificación para el diseño de la investigación clínica. |
| | Riesgos y beneficios del dispositivo de investigación e investigación clínica |
| | Objetivos e hipótesis de la investigación clínica. |
| Diseño del estudio | Diseño de la investigación clínica |
| Selección y Retiro de Sujetos | Sujetos |
| Tratamiento a los sujetos | Procedimientos |
| Evaluación de eficacia | |
| Evaluación de seguridad | |
| No lo indica | Plan de Monitoreo |

| ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|--|---|
| Estadística | Consideraciones estadísticas |
| Acceso directo a datos/documentos fuente | Gestión de Datos |
| No lo indica | Enmiendas al Plan de Investigación |
| Aseguramiento y Control de Calidad | No lo indica |
| No lo indica | Desviaciones del plan de investigación clínica. |
| No lo indica | Responsabilidad del dispositivo |
| Ética | Declaración de cumplimiento |
| | Proceso de consentimiento informado. |
| | Población vulnerable. |
| No lo indica | Eventos adversos, efectos adversos del dispositivo y deficiencias del dispositivo |
| No lo indica | Suspensión o terminación prematura de la investigación clínica. |
| Manejo de datos y mantenimiento de registros | No lo indica |
| Financiamiento y seguro | No lo indica |
| Política de publicación | Política de publicación |
| Suplementos | No lo indica |

| ICH E6 (R2) | ISO 14155:2011 |
|--------------------|-----------------------|
| No lo indica | Bibliografía |

Una vez analizadas las diferencias entre las guías, se puede llevar a cabo la evaluación del nivel de cumplimiento de estas, mediante la auditoría al sitio de investigación.

13. GUÍA PARA LA AUDITORIA DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

13.1. LISTAS DE VERIFICACIÓN

Las herramientas más utilizadas para la ejecución de las auditorias son las Listas de Verificación, las cuales deben aportar un esquema o guía a seguir en la ejecución de la auditoria, y no ser únicamente una serie de preguntas a responder con un “sí” o un “no”.

Las listas de verificación deben proporcionar las pautas para realizar la auditoria y profundizar en los temas que se requiera corregir o mejorar, o que impliquen mayor riesgo al proceso, dando objetividad a los auditores, permitiendo una mejor planeación del tiempo y distribución de actividades.

Las listas de verificación cubren los requisitos de ambas guías, ICH E6(R2) e ISO 14155:2011, para verificar los diferentes procesos que involucran la investigación clínica, incluyendo entradas, procesos y salidas, con el propósito de identificar elementos de mejora. Un punto importante en la auditoria a sitios y estudios clínicos es evaluar la rastreabilidad de la investigación clínica.

13.2. PLANIFICACIÓN DE LA AUDITORIA

Las auditorias pueden realizarse antes de que se ejecuten los estudios clínicos, durante su desarrollo, o una vez concluidos, de acuerdo a los propósitos de esta, debiendo ser eventos independientes de las visitas de monitoreo.

13.2.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Como parte de la planeación de la auditoria, es necesario hacer una selección de los estudios a auditar, para ello, hay que considerar los siguientes criterios, los cuales serán documentados en el Plan de Auditoria:

- Importancia del Estudio Clínico en función de su uso para el proceso de autorización de registro de un producto.

- La complejidad del estudio en cuanto a su diseño y procedimientos.
- La vulnerabilidad de los sujetos que participan.
- Las desviaciones al protocolo, *queríes* o irregularidades detectadas durante los monitoreos.
- La presencia de quejas por parte del patrocinador o requerimientos de las autoridades sanitarias.

13.2.2. EQUIPO AUDITOR

Para llevar a cabo la auditoria, será necesario formar un equipo de 2 a 3 auditores, a fin de distribuir las actividades de la auditoria, y tener diferentes puntos de vista, para favorecer la imparcialidad en la ejecución de las auditorias. Los auditores deberán estar calificados y familiarizados con los procesos de los ensayos clínicos de forma general, siendo personal de la misma organización, deberán ser independientes de las actividades a auditar.

Dentro del equipo auditor deberá nombrarse un auditor líder, quien será el responsable de la planeación, coordinación y reporte de la auditoria.

13.2.3. INFORMACIÓN PREVIA A LA AUDITORÍA

Con el propósito de agilizar el proceso de auditoría y a fin de identificar los puntos críticos a evaluar durante la misma, se solicitará al sitio que proporcione la información necesaria al equipo auditor, la cual puede incluir el protocolo y sus enmiendas, el formato de consentimiento informado, el formato de reporte de caso, y los informes de reportes adversos y desviaciones al protocolo.

Los auditores revisarán a fondo la información suministrada, y en base a ello elaboran el Plan de Auditoria, y harán las adecuaciones necesarias a las listas de verificación.

13.2.4. PLAN DE AUDITORÍA

La elaboración del Plan de Auditoría es específico y deberá elaborarse de acuerdo al propósito de cada auditoría, las características del sitio y los estudios a auditar. Es necesario comprender los objetivos científicos de los estudios clínicos, a fin de identificar los aspectos más significativos de cada estudio. Es necesario familiarizarse con los criterios de inclusión y exclusión, con los medicamentos concomitante permitidos y no permitidos, con los procedimientos del estudio, las pruebas de laboratorio y de gabinete que se realizarán a los sujetos, los productos de investigación, condiciones especiales para su manejo, su perfil de eventos adversos, y requisitos específicos del estudio.

Debe considerarse las observaciones hechas por las autoridades reguladoras en el proceso de autorización del protocolo o de solicitud de autorización de registro o autorización de comercialización del producto de investigación, así como los hallazgos realizados durante las visitas de monitoreo, y las quejas de los patrocinadores o de los sujetos de investigación.

En el Plan de auditoría debe señalarse al auditor los datos y documentos fuente que serán examinados durante la auditoría, los miembros del equipo de investigación que serían entrevistados y los sitios y áreas específicos que serán visitados.

13.2.5. PROGRAMACIÓN DE LA AUDITORÍA

La fecha, horario y logística de la auditoría debe ser notificada con anticipación al investigador principal, y dentro de lo posible, coordinar con él los tiempos de la misma, para asegurar que tanto él como los miembros del equipo de investigación se encuentren presentes y se tenga disponible la documentación del sitio y de los estudios a evaluar, y se de acceso a las área de trabajo y de resguardo de productos de investigación y documentos (si es posible), para agilizar el desarrollo de la auditoría.

Solamente en casos especiales, como cuando se sospecha de malas prácticas, es aceptable llevar a cabo una auditoria sin notificación previa.

13.3. DESARROLLO DE LA AUDITORÍA

13.3.1. APERTURA DE LA AUDITORÍA

La auditoría inicia con una reunión entre el investigador principal y el equipo auditor, puedes estar presentes los miembros del equipo de investigación que el investigador principal y el auditor líder consideren necesario. En esta reunión se hará la presentación oficial del equipo auditor, se explicará la naturaleza y el alcance de la auditoría y se describirá brevemente el proceso.

Esta reunión es importante para conocer quién, cómo y cuándo se llevaron a cabo las actividades fundamentales de la investigación clínica, como, por ejemplo:

- Selección de sujetos de investigación.
- Obtención del consentimiento informado.
- Recopilación y análisis de datos.
- Registro, transcripción y envío de datos al patrocinador.
- Recepción, administración y devolución de los productos de investigación.

El personal clave del estudio debe estar disponible para ser entrevistado durante el desarrollo de la auditoría, conforme surjan dudas o cuestionamientos. En algunos casos se podrá, incluso, entrevistar a los sujetos de estudio.

13.3.2. REVISIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO

Parte fundamental del desarrollo de la auditoría es la revisión de los documentos esenciales del estudio, a fin de evaluar si las actividades se realizaron de acuerdo a lo establecido en el protocolo del estudio, en los procedimientos del sitio, de la CRO o del patrocinador, según corresponda, si se cumplió con los requisitos regulatorios locales o internacionales, de acuerdo a la naturaleza del estudio, y evaluar la rastreabilidad del estudio verificando si los datos fueron registrados cumpliendo con las buenas prácticas de documentación. La verificación de los datos implica una comparación entre los datos registrados en los documentos fuentes y los reportados

en el formato de reporte de caso, y otros documentos del estudio. Esto también permite verificar los mecanismos de resguardo de los documentos fuente y los procesos de transcripción, para garantizar su rastreabilidad, confiabilidad, seguridad e integridad.

Considerando la complejidad y el volumen de registros que se generan en un estudio clínico, es posible que no sea viable hacer una revisión detallada de la totalidad de ellos, pero el auditor debe establecer estrategias para su revisión, enfocándose en los datos que por su método de obtención y transcripción son más susceptibles de fallas, y en aquellos que representan más riesgo para el logro de los objetivos del estudio. Para facilitar esta labor, es conveniente contar previamente con un inventario de formatos y registros, y conocer como están organizados y cuál es su ubicación, por esto es importante la participación del personal clave en la ejecución del estudio.

El equipo auditor deberá verificar que se cuente con un expediente por cada sujeto registrado en el sitio, independientemente de si fue incluido o no en el estudio, y que su expediente cuenta con la documentación pertinente de acuerdo a su estatus en el estudio.

Como parte de la revisión de los documentos esenciales, deberá revisarse las aprobaciones de los comités y de la autoridad sanitaria al protocolo, consentimiento informado, manual del investigador, diario del paciente e información proporcionada al sujeto, así como sus enmiendas y actualizaciones.

La documentación de los productos de investigación debe ser revisada, verificando que esté debidamente documentada su recepción, dispensación, contabilidad y devolución.

La falta de disponibilidad de cualquier registro debe estar plenamente justificada, y deberá presentarse antes de concluir la auditoría.

13.3.3. VERIFICACIÓN DEL PROTOCOLO

Se debe verificar que el protocolo contenido en el archivo del investigador, y cualquier copia distribuida entre el equipo de investigación, corresponda con el documento

autorizado por la autoridad sanitaria. En caso de existir versiones previas, estas deben estar plenamente identificadas para prevenir que se use una copia inadecuada.

Con respecto al apego al protocolo, de verificará que no haya diferencias entre lo establecido en el protocolo y la ejecución del estudio, con respecto a:

- Criterios de inclusión y exclusión de los sujetos.
- Número de sujetos.
- Frecuencia y naturaleza de las observaciones y procedimientos realizados a los sujetos.
- Dosificación y vía de administración del medicamento o procedimientos del dispositivo médico.
- Procedimiento de enmascaramiento de los productos de investigación
- Procedimiento de apertura del cegado de producto de investigación, en caso necesario.
- Procedimientos específicos del protocolo.

13.3.4. REGISTROS DE LOS SUJETOS

Siempre que sea posible, deben auditarse la totalidad de los registros de los sujetos, en caso de no ser posible, se puede tomar una muestra representativa de los sujetos incluidos en el estudio a intervalos predefinidos, incluyendo al menos el inicio, punto intermedio y final del estudio. En caso de detectarse problemas significativos en un procedimiento específico, se deberá hacer una revisión de la documentación relativa al mismo en su totalidad.

Los documentos fuente deben demostrar al menos:

- La existencia de los sujetos, y que estos acudieron a las visitas conforme se les solicito.
- Consentimiento informado de los sujetos, firmados por el sujeto, testigos e investigador, previo al inicio de los procedimientos del estudio.
- Los sujetos admitidos en el estudio, incluyendo aquellos que no lo completaron.
- Si se cumplieron los criterios de inclusión o exclusión del protocolo.

- Dosis y frecuencia de administración del medicamento.
- Uso del dispositivo médico (en su caso)
- Obtención de los datos y valores relacionados con la evaluación del producto, de acuerdo a lo indicado en el protocolo.
- Se reportaron y notificaron los eventos adversos conforme a lo que establece el protocolo y la normativa correspondiente.

13.3.5. RESPONSABILIDAD RESPECTO AL PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN

Se hará una revisión de los registros de cada sujeto para comprobar que se administraron o usaron correctamente los productos de investigación, en cuanto a dosis, frecuencia, vía de administración, duración del tratamiento, etc., de acuerdo a lo establecido en el protocolo.

Se verificarán los registros de recepción, envío y distribución de los productos de investigación, de forma tal que sea posible reconstruir su vía de distribución, las fechas, los mecanismos, las condiciones en las cuales se realizó, las cantidades y la comprobación de su identidad e idoneidad para ser utilizados en el estudio. La información documentada debe corresponder con lo que se observe en la revisión física de los productos de investigación.

13.3.6. VERIFICACIÓN DE INSTALACIONES Y OTROS REGISTROS DEL SITIO

En la auditoría se incluirá un recorrido y verificación de las instalaciones para determinar si son adecuadas para llevar a cabo cada uno de los procesos del estudio, se inspeccionará que los equipos médicos y/o de laboratorio que se emplean cumplan con las características técnicas requeridas, que haya evidencia de que han recibido el mantenimiento que les corresponde de acuerdo a un programa preestablecido, y en su caso, que cuenten con calificación, validación o verificación aprobada y vigente.

Se revisarán otros registros correspondientes al sitio, como pueden ser, registros de limpieza y mantenimiento, registros de aseguramiento y control de calidad, capacitación del personal, etc.

13.3.7. CIERRE DE LA AUDITORÍA

El auditor líder concluirá la auditoría en el sitio, explicando y comentando al investigador principal los resultados de la misma en cuanto a su naturaleza, alcance, cantidad y magnitud. Estos resultados deben ser objetivos, basados en los registros y la información disponible durante la auditoría.

13.4. DOCUMENTACIÓN DE LA AUDITORÍA

La auditoría se documentará de forma minuciosa durante su realización, a fin de contar con toda la información necesaria para elaborar el informe escrito de la auditoría. Las listas de verificación, las notas del equipo auditor, y los documentos de los cuales se haya recabado copia durante la auditoría, constituyen la evidencia de esta, y, por lo tanto, deben resguardarse por un periodo de tiempo preestablecido. En las notas del auditor se deberá registrar, además de la información obtenida de la revisión a los registros y documentos, la obtenida verbalmente en las entrevistas con el equipo de investigación o con los sujetos, o de la observación directa de las instalaciones y equipos, procurando siempre contar con evidencia documental. Las notas deben ser trazables al documento (datos de identificación del documento) o persona (nombre y cargo) de donde se obtuvo la información. No obstante, el auditor evitará obtener documentos con información que revele la identidad de sujetos que participan en el estudio, a los pacientes, a menos que sea totalmente necesario.

Es importante considerar que el informe de la auditoría puede ser utilizado para la toma de decisiones respecto a un estudio o un sitio, tanto científicas como reguladoras, la detección de incumplimientos graves puede dar lugar a sanciones legales y administrativas contra el investigador o el sitio, por lo que los resultados de la auditoría deben ser objetivos, estar fundamentados y debidamente documentados.

13.4.1. INFORME DE LA AUDITORIA

Una vez concluida la auditoria, el auditor líder elaborará un informe de la auditoria en el que se detallen los resultados de esta, incluyendo la naturaleza, alcance y objetivos de la auditoria. Se deberá indicar los registros que fueron auditados, así como el número de expedientes o registros verificados.

El informe debe permitir identificar claramente el o los estudios auditados, indicando los datos generales del mismo, como son producto de investigación, código y nombre del protocolo del estudio, patrocinador, investigador y sitio, las fechas de realización del estudio, el número de sujetos, la etapa en la que se llevó a cabo la auditoria, el equipo de investigación, y los participantes en la atención de la auditoria.

Se hará una descripción detallada de los resultados más relevantes de la auditoria, con una cuantificación de las observaciones realizadas y su magnitud, en función del número de registros evaluados.

Las observaciones serán objetivas, fundamentadas y trazables, y se incluirán los documentos recabados durante la auditoria como evidencia.

14. CONCLUSIONES

El análisis realizado a las guías ICH E6 (R2) y a la ISO 14155:2011 demuestra que las diferencias entre ambas guías son básicamente las derivadas de las diferencias en la naturaleza, características y manejo de los medicamentos, con respecto a los dispositivos médicos, por lo que el desarrollo e implementación de un Sistema de Gestión de Calidad que cumpla con los requisitos de ambas guías es viable y recomendable para los sitios de investigación o CRO que lleven a cabo investigación en ambos tipos de productos.

También es importante considerar ambas guías están enfocadas a la investigación clínica de insumos para la salud, y aunque pueden ser adaptadas a la investigación de otros tipos de productos, como son los cosméticos, nutraceúticos y alimentos funcionales, será necesario hacer consideraciones especiales para este tipo de productos.

Es conveniente que los sitios de investigación y las CRO desarrollen procedimientos flexibles que permitan adaptar la documentación de los estudios y sus procesos a las características de los diferentes tipos de productos, que son susceptibles de evaluarse mediante estudios clínicos.

También es necesario considerar que la mayoría de los estudios requieren la participación de más de un sitio de investigación, por lo que la homologación de procesos es vital. Otro factor que considerar es la gestión y monitorización de estudios clínicos de forma remota y el empleo cada vez más frecuente y necesario de las tecnologías de la información.

15. PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES

Considerando que la guía ISO 147155:2011 fue actualizada en el 2020, es necesario hacer una revisión de esta, para identificar los cambios que se realizaron a la misma, con el propósito de hacerla más armonizada con la ICH E6. También será importante considerar que, actualmente hay un grupo de trabajo revisando la ICH E6, así como los lineamientos que se han publicado para la conducción de estudios clínicos bajo las medidas de seguridad implementada para contener la pandemia de COVID-19.

Debido a la contingencia sanitaria no fue viable llevar a cabo la auditoría al sitio de investigación seleccionado, por lo que, el siguiente paso es realizar la auditoría y con base a los resultados de ésta, establecer el plan de acción para solventar las oportunidades de mejora que sean detectadas, para lograr el cumplimiento al 100% de los lineamientos establecidos tanto en la ICH E6(R2) y la ISO 14155:2020.

15.1. IMPACTO SOCIAL

La investigación clínica para el desarrollo de nuevos insumos para la salud es fundamental para ofrecer a la población opciones más seguras, eficaces, e incluso económicas, para el cuidado de la salud, y es necesario que esta investigación se lleve a cabo cumpliendo con los requisitos regulatorios y con las Buenas Prácticas Clínicas, por lo que este trabajo facilita el entendimiento de estos requisitos para nuevos sitios de investigación.

15.2. QUÉ PROBLEMA RESOLVIÓ EN SU INSTITUCIÓN

Este trabajo constituye una guía para el entendimiento de la regulación en materia de Investigación Clínica, y para la implementación de las Buenas Prácticas Clínicas, en nuevos sitios de investigación con los que CECYPE trabaja para el desarrollo de estudios multicéntricos.

16. REFERENCIAS

- BHATT, A. (2010). Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspectives in Clinical Research*, 1(1), 6-10.
- CFR 21. (2021). *Electronic Code of Federal Regulations*. Obtenido de <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/ECFR?page=browse>
- COFEPRIS. (2012). *Lineamientos para Cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación Para la Salud*. COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS. Obtenido de <https://www.gob.mx/cofepris>
- COFEPRIS. (01 de Octubre de 2016). Acta de Verificación Sanitaria para Establecimientos que Realizan Ensayos Clínicos. OSDEVS-P-01-M-01-AC-17.
- CONBIOÉTICA. (27 de enero de 2014). *CONBIOÉTICA*. Obtenido de <http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/>
- CONBIOETICA. (s.f.). *Comisión Nacional de Bioética*. Obtenido de <https://www.gob.mx/salud/conbioetica>
- COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. (2016). *International ethical guidelines for health-related research involving humans*.
- CSG. (11 de Diciembre de 2009). REGLAMENTO INTERIOR DEL CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.
- FDA. (2018). *U.S. Food & Droug Administration*. Recuperado el 1 de Junio de 2021, de <https://www.fda.gov>
- Gonzalez Hernández, Z., Álvarez Guerra, S., & Riquelme Abreu, I. (2013). La auditoría interna y la calidad de la documentación de los ensayos clínicos en Cuba. *Revista Cubana de Farmacia*, 47(3), 348-352.
- ICH. (2015). *ICH*. Obtenido de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: <https://www.ich.org>

- ICH. (2016). *E6(R2) Good Clinical Practice*.
- ISO 14155. (01 de febrero de 2011). Investigación Clínica de Dispositivos Médicos en Sujetos Humanos. Buena Práctica Clínica.
- ISO 9000. (2015). Sistemas de gestión de la calidad — Fundamentos y vocabulario.
- ISO. (s.f.). ISO. Obtenido de International Organization for Standardization: <https://www.iso.org/>
- LGS. (01 de JUNIO de 2021). LEY GENERAL DE SALUD. SECRETARIA DE SALUD.
- Marañón Cardonne, T., & Leon Robaina, R. (2015). La investigación clínica. Un primer acercamiento. *Humanidades Médicas*, 15(1), 163-184.
- MARAÑÓN CARDONNE, T., & LEÓN ROBAINA, R. (2015). La investigación Clínica. Un primer acercamiento. *Humanidades Médicas*, 15(1), 163-184.
- OCDE. (s.f.). *Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico*S. Recuperado el 221, de <https://www.oecd.org/acerca/>
- OMS. (2002). *Handbook for Goos Clinical Practice (GCP)*. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (WORLD HEALTH ORGANIZATION).
- ORDÓÑEZ CIFUENTES, J. R. (2013). *Geometría y Derecho: La Pirámide Kelseniana y el Círculo en el Derecho de los pueblos de Abya Yala*. Ciudad de México: UNAM.
- Osorio, L. (2015). Lo que todos debemos saber de las Buenas Practicas Clinicas. *Biomédica*, 35, 274-84. doi:<http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2404>
- Peréz-Tamayo, R. (2004). La investigación biomédica en México. *Gaceta Médica Mexicana*, 140(1), 37-42.
- RAE. (30 de Enero de 2021). *Diccionario de la Lengua Española, 23a ed.* Recuperado el 30 de enero de 2021, de REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: <https://dle.rae.es>
- RLGSMIS. (02 de Abril de 2014). REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD. *Diario Oficial de la Federación*.

Sather, S., & Lawyer, J. (2 de febrero de 2021). *Clinical Leader*. Obtenido de <https://www.clinicalleader.com/doc/an-iso-primer-good-clinical-practice-for-medical-device-trials-0001>

Secretaria de Salud. (04 de enero de 2013). NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Secretaria de Salud. (20 de Septiembre de 2013). NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estud.

SECRETARIA DE SALUD. (19 de Mayo de 2016). Manual de Organización Específico de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, 310(20), 2191-2194. Obtenido de Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research, Involving Human Subjects.