

Inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas ¿Esenciales o prescindibles?

Inspections of Good Clinical Practices, Essential or dispensable?

Carlos E. Flores

Verónica G. Orellana

Unidad de Inspección, Fiscalización
y Buenas Prácticas

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Revisión narrativa

Recibido:

21 de febrero de 2023

Aceptado:

22 de mayo de 2023

Publicado:

15 de agosto de 2023

Resumen

Antecedentes: Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) surgen como estándar de calidad de las investigaciones que involucran la participación de sujetos humanos. Estas son parte del esfuerzo para la aceptación y validación de los estudios clínicos entre profesionales de salud y autoridades regulatorias.

Objetivo: Exponer generalidades, antecedentes, procesos, responsabilidades e importancia de la verificación del cumplimiento de las BPC en ensayos clínicos, en los sitios donde se realizan investigaciones.

Metodología: Se realizó una búsqueda y selección de fuentes de información en materia de BPC y su verificación. Además, se consultó en motores de búsqueda artículos y secciones de libros que abordan la temática, reseñas históricas y otros medios documentados en formato digital que, describen antecedentes de la regulación sobre los estudios clínicos; asimismo, normativas, estándares y procedimientos reconocidos internacionalmente para ejecutar inspecciones.

Discusión: La implementación y el grado de cumplimiento de las BPC deben estar sometidos a constante vigilancia. Las autoridades regulatorias ejecutan inspecciones de manera periódica con base al riesgo que los ensayos clínicos representen, dichas verificaciones deben cumplir la regulación propia de cada país. **Conclusión:** Las inspecciones de BPC, en los sitios de investigación, son base fundamental

para la aceptación de los avances científicos generados a partir de los ensayos clínicos, mientras se asegura que los intereses comunes relacionados a la salud prevalecen sobre aquellos particulares.

Palabras clave: Buenas Prácticas Clínicas, inspecciones, sitios de investigación, investigador principal, producto en investigación

Abstract

Background: Good Clinical Practices (GCP) emerge as a quality standard for research that involves the participation of human subjects. These are part of the effort for the acceptance and validation of clinical studies among health professionals and regulatory authorities. **Objective:** to expose generalities, background, the process, responsibilities, and the importance of the verification of compliance with the GCP in clinical trials in the sites where investigations are carried out. **Methodology:** search and selection of sources of information on GCP and their verification were carried out. In addition, search engines were consulted for articles and book sections that address the subject, historical reviews, and other documented media in digital format that describe the background of the regulation on clinical studies, as well as regulations, standards, and procedures, internationally recognized for conducting inspections.

Discussion: the implementation and degree of compliance with the GCP must be subjected to constant surveillance. Regulatory authorities carry out inspections periodically based on the risk that

*clinical trials represent; these verifications must comply with the regulations of each country. **Conclusion:** GCP's inspections at research sites are a fundamental basis for the acceptance of scientific advances generated from clinical trials while ensuring that public interests related to health prevail.*

Key words: Good Clinical Practices, Inspections, Research Sites, Principal Investigator, Investigational Product

Introducción

El diagnóstico, tratamiento, prevención, rehabilitación entre otras prácticas que, en la actualidad forman parte de la práctica clínica habitual, se encuentran estrechamente relacionadas al uso de productos como: medicamentos y dispositivos médicos. No es sorpresa que esto sea, cada vez, más frecuente, debido a la necesidad de dar soluciones a distintas, nuevas o condiciones médicas particulares, y son, por supuesto, personal de salud, investigadores, autoridades regulatorias, patrocinadores, comités de ética, entre otros, los involucrados, quienes, desde el cumplimiento de sus responsabilidades se disponen a desarrollar dichas soluciones procurando que sean percibidas por pacientes como mejoras significativas en su calidad de vida.

El camino para incorporar nuevas tecnologías que mejoren la atención médica, no es más que la investigación clínica, pues se requiere generar evidencia que respalde la toma de decisiones, no obstante, se han documentado, a lo largo de la historia humana, actos brutales de violación de los derechos de las personas, poniendo en riesgo su salud, e incluso su vida, lo que ha evidenciado la importancia de, no solo investigar, sino de hacerlo por los medios y fines correctos, los cuales se encuentran entre los límites establecidos por la ética y el conocimiento científico. Por esta razón, dentro del marco actual de la investigación clínica, es indispensable salvaguardar los derechos y seguridad de las personas que participan en la evaluación experimental de un producto, técnica diagnóstica o terapéutica para valorar su eficacia y seguridad; así como, asegurar la

integridad y veracidad de datos generados, siendo importante que, los investigadores y su equipo, se encuentren calificados para las actividades a realizar dentro de los ensayos clínicos.

Como esfuerzo por la aceptación y validación de los estudios clínicos entre profesionales de salud y autoridades regulatorias, surgen las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), como estándar de calidad para el diseño, conducción, registro y reporte de las investigaciones, que involucran la participación de sujetos humanos, las cuales, tienen como iniciativa, establecer pautas éticas y científicas.

La implementación y el grado de cumplimiento de las BPC deben estar sometidos a constante vigilancia, dicha labor corresponde, en cierto grado, a las autoridades regulatorias, ejecutando inspecciones de manera periódica, con base al riesgo que los ensayos representen, dichas verificaciones deben seguir la regulación propia de cada país. Entre las diferentes inspecciones que se realizan, son de particular importancia aquellas que se realizan en los sitios de investigación denominados: centros de investigación, ya que, respaldan los resultados de los ensayos clínicos, dando certeza de que los mismos son aporte fiable para el desarrollo de productos e intervenciones médicas; además, brindan a las personas la confianza y seguridad de participar voluntariamente en dichos ensayos. Si bien es cierto, las BPC pretenden la armonización en la regulación y desarrollo adecuado de los ensayos clínicos, es de vital importancia que cada país, desde su soberanía, adapte o adopte los lineamientos necesarios para implementar e incentivar el cumplimiento de las mismas, esto con la finalidad de realizar una vigilancia más de cerca de los ensayos que son ejecutados en los centros de investigación locales.

Este artículo pretende exponer generalidades, antecedentes, procesos, responsabilidades e importancia de la verificación del cumplimiento de BPC en ensayos clínicos, por parte de autoridades regulatorias en los sitios de investigación de conformidad con estándares internacionales; así como

dar a conocer acontecimientos que dieron importancia a la necesidad de realizar inspecciones, y basar la verificación en estándares de calidad reconocidos a nivel internacional, para su aceptación entre autoridades regulatorias, especificar quiénes participan y sus roles, detallar procedimiento de las inspecciones, considerar las consecuencias del incumplimiento y el impacto de las BPC al ser implementadas.

Método

Se realizó la búsqueda y selección de fuentes de información en materia de BPC y su verificación en sitios de investigación, publicados o recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), y la Organización Internacional de Normalización (ISO) que son utilizados por autoridades regulatorias de alta vigilancia para ejecutar inspecciones, tomando en cuenta normativas, estándares, herramientas y procedimientos. Además, se consultó en motores de búsqueda, artículos y secciones de libros que abordan la temática desde el punto de vista de las partes involucradas en las inspecciones, tomando en cuenta reseñas históricas y otros medios documentados en formato digital, que describen antecedentes de la regulación sobre los estudios clínicos.

Discusión

Antecedentes de BPC y su verificación

La investigación clínica, en todas sus formas, se encuentra arraigada a la historia y desarrollo humano, pasando desde el primer experimento que podría considerarse como estudio clínico, documentado en la biblia en el "libro de Daniel" sobre la dieta a base de vino y carne de la población de Babilonia ordenada por el rey Nebuchadnezzar (Collier, 2009), siendo probablemente la primera vez que un experimento no controlado precedió una decisión sobre salud pública (Bhatt, 2010), hasta ensayos modernos patrocinados por la industria con fines de uso y comercialización de medicamentos y dispositivos médicos.

El camino a las regulaciones en materia de ensayos clínicos ha sido formado desde numerosos atropellos y violaciones a los actuales derechos humanos, pautas éticas y científicas, sobre ello, podemos resaltar tres eventos cuyos desenlaces particulares moldearon la perspectiva y consecuentemente la forma misma en que se realizan las investigaciones que involucran participantes humanos: el "juicio de doctores de Núremberg", el caso de la talidomida y la exposición del estudio Tuskegee de sífilis.

Durante la segunda guerra mundial, con fines para la misma, el gobierno alemán realizó diversas investigaciones en sujetos humanos, en su mayoría, aquellos recluidos en campos de concentración; algunos de ellos implicaban introducir personas en cámaras que simulaban situaciones de vuelo extremas, para determinar umbrales máximos y mínimos de presión y oxígeno, por ejemplo, para estudiar supervivencia de pilotos a grandes alturas; otros consistían en evaluar cuanto tiempo sería una persona capaz de sobrevivir luego de haber sido expulsado de su aeronave, lo cual implicaba exposiciones prolongadas a bajas temperaturas por aguas gélidas, y privación de ingesta de agua potable o alimentos. En otros casos se ponían a prueba tratamientos alternativos para heridas de balas, quemaduras, amputaciones y exposición a agentes químicos y biológicos, estas heridas eran deliberadamente infligidas para luego aplicar el tratamiento. Tras la finalización de la guerra, en 1945, los líderes nazis se enfrentan a un juicio de guerra ante un Tribunal Militar Internacional (*Figura 1*), que culminaría en 1946. Durante el proceso, se formuló una serie de principios éticos que permitirían determinar culpa o inocencia sobre cargos de asesinato, tortura y otras atrocidades, a estos principios, luego se les dominaría como "código de Núremberg" que, además, establecerían las bases para que posteriormente, en 1964, se publicara la declaración de Helsinki, por la Asociación Médica Mundial, estableciéndose como guía para la aplicación de dicho código a la práctica de investigación médica (Cynthia McGuire Dunn, 2004).



Figura 1. Los acusados escuchan mientras la fiscalía comienza a presentar documentos en el juicio de criminales de guerra del Tribunal Militar Internacional en Núremberg. 22 de noviembre de 1945.

Fuente: (United States Holocaust Memorial Museum, 2018)

En 1962 la tragedia de la talidomida, cuya reacción no implicaba severos daños a la madre, como sí lo implicaba para el feto, cuando era administrado en el primer trimestre del embarazo. Esta reacción no fue descubierta hasta después del nacimiento de 10,000 infantes en más de 20 países, lo cual, significó enmiendas (Kafauver-Harris) a la Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos de EEUU, para evaluar eficacia y seguridad de todos los nuevos medicamentos (A. Vijayananthan, 2008). Cabe destacar que este producto contaba con autorización de uso y comercialización como sedante en varios países de Europa, previo a la identificación de su reacción al desarrollo normal de vasos sanguíneos, afectando particularmente la formación de brazos y piernas (Cynthia McGuire Dunn, 2004).

El estudio de sífilis conducido desde 1932 hasta 1972, por la Agencia del Servicio de Salud Pública (PHS por sus siglas en inglés) de Estados

Unidos, utilizó a hombres negros (*figura 2*), a quienes incluso, cuando en 1943 la penicilina fue aceptada como tratamiento curativo para sífilis, y aunque en un principio el estudio no planteaba negar tratamiento a largo plazo, se les privó de recibir adecuado tratamiento durante años para investigar el curso natural de la enfermedad, lo cual afectó no solo a los sujetos, sino también a sus parejas quienes contrajeron la enfermedad, y a hijos que nacieron con sífilis congénita; demostrando que investigadores competentes y bien intencionados pueden afrontar problemas si no identifican y examinan supuestos éticos y las consecuencias de sus acciones. A raíz de este estudio, en 1974, se aprobó la ley que daría lugar a la creación de Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en Investigación Biomédica y Conductual de EEUU, que publicaría en 1979 el Reporte de Belmont (Cynthia McGuire Dunn, 2004), estableciendo los principios éticos básicos: respeto a las personas, beneficencia y justicia.



Figura 2. Centros para el Control de Enfermedades: Subdivisión de Enfermedades Venéreas. (ca. 1953).
Fotografía del participante en el estudio de sífilis de Tuskegee.

Fuente: Center for Disease Control. Venereal Disease Branch, 1970-1973)

A este punto estaba claro que la investigación clínica, si bien era necesaria para el desarrollo en áreas médicas, podía también implicar un alto riesgo para los participantes, porque estaba demostrado que la incorporación de mecanismos para su protección, como el consentimiento informado y la formación de comités de ética, pruebas de seguridad y eficacia, debían normalizarse en los procesos de investigación para desarrollos de nuevos productos. Por tanto, en 1982, la OMS y el CIOMS, publicaron el documento denominado "Directrices internacionales para la investigación biomédica en seres humanos", como herramienta para que los países que realizaran investigaciones con seres humanos aplicaran los principios descritos en la Declaración de Helsinki y el Código de Núremberg; no obstante, esto suscitó que muchas organizaciones y comités publicaran numerosos documentos y guías abordando los mismos temas. Fue entonces que, en 1996, que se publicó la "Guía para

Buenas Prácticas Clínicas" de la ICH, como un estándar internacional de calidad ética y científica para el diseño, la realización, el registro y el informe de ensayos que involucran la participación de sujetos humanos, cuyo objetivo es proporcionar un estándar unificado para los países miembros como la Unión Europea (UE), Japón y los Estados Unidos, entre otros, incluyendo la misma OMS, para facilitar la aceptación mutua de datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras en estas jurisdicciones (ICH, 2016). A la fecha se han incorporado más países de nuestro continente americano a la ICH, sin embargo, hay muchos otros que no, incluyendo a El Salvador. Ciertamente, la realización de estudios clínicos, independientemente donde se realicen, deben seguir estrictos principios éticos y científicos, siendo el Documento de las Américas, publicado en 2005 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), donde se proponen guías en BPC para investigaciones realizadas en nuestra

región (OPS/OMS, 2005), este documento, además, proporciona lineamientos detallados para la verificación de BPC, por medio de inspecciones a investigadores clínicos en centros de investigación.

Proceso de inspección

Selección de los ensayos clínicos, preparación y programación de inspección

Las autoridades reguladoras pueden realizar inspecciones de BPC antes del estudio, durante el mismo o tras su finalización. Los ensayos clínicos y la frecuencia con la que se inspeccionarán, se seleccionan a partir de criterios como la naturaleza del estudio, la vulnerabilidad de los sujetos, irregularidades de los datos, récord de cumplimiento con la legislación farmacéutica de los patrocinadores e investigadores principales y número de ensayos clínicos en curso que realizan los centros de investigación, entre otros.

Inicialmente se realiza la selección y asignación de funciones del equipo inspector, quienes deben estar cualificados y contar con experiencia, procurando estar provistos con toda la información en relación al ensayo que sea necesaria para llevar a cabo la inspección, con ello, se procede a elaborar un plan específico para el ensayo y el sitio de investigación seleccionado. Durante la planificación el inspector debe comprender los objetivos científicos del estudio y ser capaz de identificar los datos significativos, debiendo familiarizarse con la información y documentación del estudio, dentro del plan se debe especificar qué datos fuente y qué documentos fuente serán revisados (OPS/OMS, 2005).

Las actividades a desarrollar, así como los datos y documentación fuente que se revisarán durante la inspección, estarán detalladas en el plan correspondiente, procurando, dentro de lo posible, respetar el orden y tiempos establecidos, no obstante, los inspectores pueden ajustar el plan para garantizar que se logren los objetivos según sea la necesidad (EMA, 2007).

Las inspecciones sistemáticas son anunciadas al investigador principal con antelación para garantizar que esté presente y se pueda tener acceso a los registros del estudio en el momento de la inspección; sin embargo, existen inspecciones no anunciadas, las cuales, pueden ser realizadas en ciertas circunstancias, por ejemplo, cuando se sospechan malas prácticas (OPS/OMS, 2005).

Desarrollo de la inspección

En un inicio, se sostiene una reunión con el equipo investigador para abordar la naturaleza y alcance de la inspección, resumiendo los métodos y procedimientos que se utilizarán para llevarla a cabo (OPS/OMS, 2005).

Se recopila información suficiente para cumplir con los objetivos de la inspección mediante la revisión de documentos relevantes, entrevistas y observación de actividades (EMA, 2007), además, se verifican las instalaciones, a través de un recorrido guiado, conforme a los requisitos del protocolo y características del estudio, y se examina la validación de los procedimientos y equipos utilizados.

En cuanto a la organización y personal se examinan varios aspectos, entre ellos: cumplimiento del calendario del estudio, la documentación acerca de delegación y aceptación de funciones por parte del equipo investigador, sus cualificaciones y experiencia (EMA, 2022).

Los inspectores realizan una revisión de los documentos esenciales, los cuales permiten evaluar individual y colectivamente la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos (ICH, 2016), con la finalidad de determinar si las actividades del ensayo se realizaron conforme al protocolo autorizado, a los requisitos reglamentarios aplicables y a las BPC (OPS/OMS, 2005). Es importante mencionar que, los datos fuente es toda la información en los registros originales y copias certificadas de los registros originales de los hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades en un ensayo clínico necesarias para la reconstrucción y evaluación del mismo (ICH, 2016), por esto, la revisión de los registros implica una comparación de los datos

fuelle, con la información proporcionada al patrocinador o a la autoridad reguladora (OPS/OMS, 2005).

Cabe destacar que, dada la cantidad de registros y complejidad de los mismos, y el tiempo disponible para el desarrollo de la inspección, difícilmente se pueden examinar detalladamente todos los registros, por tanto, se toma una muestra representativa tomando como base los objetivos de la inspección y puntos de interés descritos en el plan.

Asimismo, los inspectores comparan una copia del protocolo proporcionado a la autoridad reguladora y el protocolo del archivo del investigador principal, para determinar si hay diferencias.

Por otra parte, se comprueba la existencia de un expediente de casos para cada sujeto registrado en el centro y se realiza una comparación de los datos fuente de los expedientes de los sujetos, con los cuadernos de recogida de datos o el informe final para el patrocinador, con el objeto de verificar que los datos fuente se han notificado de forma completa y exacta.

Si se observa un problema significativo en un área particular se inspecciona este aspecto del estudio en todos los sujetos. Por consiguiente, es importante centrarse en los datos significativos del criterio de valoración identificados en el plan (OPS/OMS, 2005). Además, también se examinan algunos puntos como las características de los participantes, para comprobar que si existieron y participaron, si su comparecencia se encuentra registrada en sus historiales médicos, si cumplían con los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión, a partir de registros médicos apropiados que los respalden, también se determina si se siguió el calendario de visitas de los participantes y si el tratamiento concomitante y las enfermedades intercurrentes se gestionaron de acuerdo con el protocolo (EMA, 2022).

La revisión de los registros del estudio incluye la comprobación de las medidas y reglas de protección de sujetos humanos, por tanto,

se examina el material presentado al CEI para la aprobación antes del comienzo del estudio, informes y correspondencia entre el investigador y CEI, según lo requerido por la ley nacional (OPS/OMS, 2005). Respecto al consentimiento informado se revisa si fue firmado y auto fechado por cada sujeto antes de su incorporación al estudio y, posterior consentimiento para el caso de actualizaciones (EMA, 2022).

Los inspectores verifican si todas las actividades relacionadas al producto en investigación se han llevado a cabo de acuerdo con el protocolo y otros documentos del estudio, considerando instrucciones para su manejo, documentación sobre etiquetado y reetiquetado si procede, conforme a los requisitos aplicables (EMA, 2022). Asimismo, se revisan registros de envío y distribución para reconstruir la vía de la distribución del producto en investigación, comprobando las fechas de recepción, cantidad, identificación del producto y de los participantes (números de lote, fecha de caducidad, códigos asignados al producto y al participante en el ensayo) (OPS/OMS, 2005) (EMA, 2022).

Por otra parte, se compara el uso con las cantidades enviadas para comprobar la administración correcta de la dosis en lo que se refiere a la cantidad, frecuencia, duración y vía de administración por cada sujeto (OPS/OMS, 2005), de acuerdo a lo establecido en el protocolo. Para el caso de las cantidades no utilizadas y/o devueltas por los participantes, si se realiza la destrucción en el centro o si son devueltas al patrocinador, se debe contar con documentación de respaldo, además de realizarse de acuerdo a la legislación farmacéutica de cada país. También, se comprueba la idoneidad de las condiciones de almacenamiento y sus registros, si existió acceso controlado al producto en investigación desde su recepción hasta su dispensación.

Respecto a las muestras biológicas se examina la documentación relativa a la gestión de las mismas, procedimientos de la recogida y manipulación, etiquetado, condiciones de almacenamiento y transporte (EMA, 2022).

Toda la documentación debe estar disponible, fechada, firmada y, cuando sea procedente, el detalle de cómo se archiva. También se evalúa si las correcciones de los datos registrados se han realizado con firma y fecha por la persona autorizada, aportando justificación si es necesario (EMA, 2022). Para esto se verificarán que los datos registrados sean atribuibles, legibles, contemporáneos, originales y precisos, y completos (ICH, 2016).

Al final de la inspección, los encargados revisan todas las observaciones determinando cuáles se reportarán como incumplimientos y/o deficiencias, estando documentados de manera clara, concisa y respaldados por evidencia objetiva (EMA, 2007).

Conclusión y documentación de la inspección

Se realiza una reunión de clausura con el objetivo principal de presentar los resultados de la inspección conforme a objetivos, para garantizar que se entiendan claramente y que no haya malentendidos. Además, se abordan los temas para dar seguimiento por parte de los inspeccionados, incluidos los documentos adicionales que puede ser necesario enviarlos al equipo de inspección. (EMA, 2007).

Las notas realizadas por los inspectores durante la inspección deben permanecer guardadas, ya que respaldarán el informe de la inspección, detallando los resultados; considerando respetar las leyes nacionales aplicables en lo que se refiere al mantenimiento de la confidencialidad de los registros.

El informe puede usarse para apoyar las decisiones científicas y reglamentarias, como pueden ser las decisiones de autorización y de comercialización para los productos nuevos. Además, cuando se observen incumplimientos graves, las sanciones legales o administrativas contra el investigador clínico, se basarán en los resultados documentados de la inspección (OPS/OMS, 2005).

Resultado de las verificaciones y su impacto

Diferentes escenarios pueden tener lugar posterior a una verificación de las BPC para un ensayo clínico y un centro de investigación específico, lo cual, estará determinado en gran medida, por la naturaleza de hallazgos u observaciones que los inspectores identifiquen durante el proceso, estos se someten a análisis y clasificación, en función del riesgo en perjuicio de la integridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo, así como de la integridad de los datos y la información generada.

Ejemplo de ello son los resultados presentados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en relación a los hallazgos críticos identificados y su frecuencia durante inspecciones en el sitio de investigación en el período comprendido entre 2000 y 2012 (EMA, 2014), como se describe en la tabla 1, definiéndose "crítico" como condiciones, prácticas o procesos que afecten negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos, y que de ninguna forma son aceptables; destacando la distribución del porcentaje en relación a puntos que evalúan la conformidad con el protocolo respectivo, representando un total de 22.2% de los hallazgos críticos, incluyendo criterios de selección de sujetos, evaluación de la eficacia y reportes de seguridad.

Por otro lado, un porcentaje significativo de 9.6% corresponden a hallazgos en la responsabilidad del producto de investigación y su dispensación/prescripción; resalta que existen algunas subcategorías con hallazgos que corresponden a responsabilidad del patrocinador del estudio como el monitoreo, informe de estudio clínico (CSR) y gestión de datos que representan un 21.2%, no obstante, estas actividades pueden ser realizadas y verificadas en el sitio de investigación. Estos datos sugieren que la conformidad con las condiciones autorizadas en el protocolo, la gestión del producto y la gestión de la información generada representan un reto para los investigadores.

Tabla 1. Las 10 categorías principales con hallazgos críticos en el sitio de investigación resultado de inspecciones realizadas en periodo 2000-2014 por la EMA

Nombre de sub-categoría de hallazgo	No	%*	%**
Monitoreo	31	9.7%	0.8%
Conformidad con el protocolo (Criterios de selección)	31	9.7%	0.8%
Conformidad con el protocolo (Evaluación de la Eficacia)	23	7.2%	0.6%
Documentos fuentes	22	6.9%	0.5%
Gestión de datos	19	5.9%	0.5%
CSR	18	5.6%	0.4%
Prescripción/administración/conformidad	18	5.6%	0.4%
Conformidad con el protocolo(Reportes de seguridad)	17	5.3%	0.4%
Reporte en CRF/Diario	17	5.3%	0.4%
Responsabilidad del IMP	13	4.0%	0.3%
Diseño de protocolo/CRF/Diario/Cuestionarios	13	4.0%	0.3%
Total	222	69.2%	5.4%

CSR: Informe De Estudio Clínico, IMP: Producto Médico En Investigación, CRF: Formulario de Reporte de Caso

*Relacionado al número de hallazgos críticos encontrados en el sitio de investigación (No. =321)

**Relacionado al número total de hallazgos encontrados en el sitio de investigación (No.=4105)

Fuente: (EMA, 2014), Classification and analysis of the GCP inspection findings of GCP inspections conducted at the request of the CHMP.

Por otro lado, partiendo de la información recolectada de la colaboración, en materia de inspecciones de las BPC, entre la EMA y la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) (iniciativa EMA-FDA BPC), se determinó que desde 2009 a 2015, un total de 26 inspecciones de BPC se realizaron, por cada agencia de manera independiente, en los mismos sitios de investigación, identificando que los hallazgos relacionados a la conformidad con los protocolos y hallazgos relacionados a documentación han sido los más frecuentes, significando un 43% y 28% para la FDA y un 34% y 46% para la EMA, respectivamente, en relación a los datos analizados (Jenn W. Seller. et al., 2022). Es importante resaltar que, si los resultados de la inspección son negativos como hallazgos críticos o, en general, una deficiente gestión del estudio, las autoridades competentes pueden tomar acciones regulatorias como el rechazo a la solicitud de aplicación para obtener registros sanitarios, rechazo de permisos de comercialización, sanciones administrativas, suspensión del estudio, veto de investigadores, solicitud de acciones correctivas/preventivas u otras consecuencias.

Caso contrario, los resultados positivos se interpretan como garantía de cumplimiento de los requisitos éticos respecto al bienestar y seguridad de los sujetos participantes, además, como respaldo de la integridad de los datos generados de la investigación, dejando como efectos, el reconocimiento de los ensayos clínicos por la comunidad científica y autoridades regulatorias, lo que se convierte en la base para continuar con fases posteriores en el desarrollo del producto, autorización de registros sanitarios para posterior comercialización, conservación de licencias para la ejecución de ensayos clínicos y desarrollo de profesionales competentes en el campo, lo que conlleva a incrementar la confianza en investigadores, patrocinadores y partes involucradas, entre otras acciones, contempladas en la legislación farmacéutica y marco regulatorio correspondiente.

Conclusiones

Los beneficios que representan el uso de medicamentos y dispositivos médicos en la práctica clínica son, en definitiva, incentivos para incursionar en la investigación con

seres humanos, no obstante, existen riesgos inherentes a la misma, por lo cual, los métodos y técnicas utilizados deben ser adecuados para mitigarlos mientras se busca cumplir objetivos planteados en los ensayos, en otras palabras, el fin no necesariamente justificará los medios; evidencia de ello son los antecedentes que han dado lugar a las regulaciones y pautas actuales, siendo los que ahora permiten tener una perspectiva integral de que la ejecución y la vigilancia de ensayos clínicos son parte de un todo y, por tanto, deben coexistir. Actualmente, existen lineamientos normalizados y recomendados por entidades como la ICH, OMS y agencias de alta vigilancia, en materia de inspecciones de las BPC, siendo imprescindible que las autoridades regulatorias de cada país, desarrollen los propios paralelamente dentro de su legislación farmacéutica, además, las partes involucradas que realizan actividades relacionadas a investigaciones clínicas, deben conocer las disposiciones regulatorias internacionales y locales a cumplir. En este sentido, se vuelve indispensable trabajar en conjunto evitando tener una perspectiva bipartita de protagonistas y antagonistas, reconociendo que todos los participantes son necesarios para el desarrollo de nuevas alternativas médicas.

Las inspecciones de las BPC en los sitios de investigación, realizadas oportunamente y de manera adecuada, son esenciales para la aceptación de los avances científicos generados a partir de los ensayos clínicos desarrollados, ya que aseguran que los intereses comunes relacionados a la salud prevalecen sobre aquellos particulares, asimismo, que se han generado datos íntegros protegiendo el bienestar y seguridad de los participantes, para respaldar el perfil de seguridad y eficacia de los productos motivo de investigación, haciendo posible la incorporación de nuevas dosis, formas farmacéuticas, aplicaciones de uso entre otras acciones que beneficiarán en la práctica clínica a los profesionales de la salud al momento que tomen decisiones para mejorar la calidad de vida de los pacientes, mismas que estarán basadas en evidencia científica confiable.

Referencias Bibliográficas

1. A. Vijayanathan, O. N. (2008). The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials.
2. Bhatt, D. A. (enero-marzo de 2010). Evolution of clinical Research: A History Before and Beyond Jmes Lind. Obtenido de PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149409/>
3. Collier, R. (2009). Legumes, Lemons and Streptomycin : A short history of the clinical trial. CMAJ.
4. Cynthia McGuire Dunn, M. G. (2004). Protecting Study Volunteers in Research: A Manual For Investigative Site. Boston: Thomson Centerwatch.
5. Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service. Health Services and Mental Health Administration. Center for Disease Control. Venereal Disease Branch. (1970-1973). National Archives Catalog. Obtenido de <https://catalog.archives.gov/id/281640>
6. EMA. (2014). Classification and analysis of the GCP inspection findings of GCP inspections conducted at the request of the CHMP.
7. EMA. (2022). Annex I To Procedure For Conducting GCP Inspections Requestes By the CHMP: Investigator Site.
8. EMEA. (2007). Procedure For Conducting GCP inspections requested by the EMEA.
9. ICH. (2016). Integrated Addendum To ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2).
10. Jenn W. Seller. et al. (2022). Descriptive Analysis of Good Clinical Practice Inspection Findings from U.S. Food and Drug Administration and European Medicines Agency.
11. OPS/OMS. (2005). Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. República Dominicana.
12. United States Holocaust Memorial Museum. (enero de 2018). Holocaust Encyclopedia. Obtenido de <https://encyclopedia.ushmm.org/content/en/article/the-nuremberg-trials>