

# Principios de Buenas Prácticas Clínicas. Requisito Regulatorio de Investigación Clínica

## *Principles of Good Clinical Practice. Regulatory Requirements of Clinical Research*

**Stefani Campos, Milagro López**

Unidad de Investigación Clínica

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ [revistadnm@medicamentos.gob.sv](mailto:revistadnm@medicamentos.gob.sv)

### Enfoque regulatorio

#### Recibido:

20 de febrero de 2023

#### Aceptado:

22 de mayo de 2023

#### Publicado:

15 de agosto de 2023

### Resumen

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), son el eje fundamental sobre el cual deben realizarse las investigaciones que impliquen pruebas en humanos, ya que el cumplimiento con este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, además brindan la seguridad que los datos obtenidos a raíz de este estudio son confiables, obtenidos por métodos estandarizados y por lo tanto, las conclusiones clínicas resultantes, son de interés científico. Las agencias reguladoras y los comités de ética tienen un papel fundamental en la verificación del cumplimiento de las BPC por parte de los patrocinadores, equipo de investigación, u otros organismos involucrados, pero desde perspectivas muy diferentes, aunque igualmente importantes. La revisión de los documentos esenciales, antes de la autorización, durante la realización del ensayo, o al finalizar este (incluyendo la trazabilidad de la disposición final de los productos de investigación), son actividades que corresponde ser ejecutadas por la agencia reguladora. En este artículo se da a conocer cómo la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), la agencia reguladora de ensayos clínicos con productos regulados por la Ley de Medicamentos, implementa las BPC de acuerdo cada uno de los principios establecidos por la OMS.

### Palabras clave

Buenas Prácticas Clínicas, Dirección Nacional de Medicamentos, agencia reguladora, vigilancia de ensayos clínicos

### Abstract

*Good Clinical Practices (GCP) are the fundamental axis on which research involving human testing must be carried out since compliance with this standard provides a public guarantee that the rights, safety, and well-being of the subjects of a study are protected, they also provide security that the data obtained from this study are reliable, obtained by standardized methods and therefore, the resulting clinical conclusions are of scientific interest. Regulatory agencies and ethics committees have a fundamental role in verifying compliance with GCP by sponsors, the research team, or other bodies involved, however, from very different but equally important perspectives. The review of the essential documents, before the authorization, during the conduct of the trial, or at the end of the trial (including the traceability of the final disposition of the investigational products), are activities that correspond to be executed by the regulatory agency. This article discloses how the Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), the regulatory agency for clinical trials with products regulated by the Ley de Medicamentos, implements GCP according to each of the principles established by WHO.*

**Keywords**

*Good Clinical Practices, Dirección Nacional de Medicamentos, regulatory agency, clinical trials oversight*

**Introducción**

La medicina basada en evidencia es fundamental para tomar la decisión sobre el uso o administración de un producto médico, ya sea en investigación o en el mercado. Las agencias tienen como objetivo poner a disposición de la población medicamentos seguros de calidad y eficaces, basándose principalmente en evidencia para tomar la decisión de autorizar o no la comercialización de los productos que solicitan registro sanitario. En cuanto a calidad, debe asegurarse que la manufactura, el transporte, la distribución y el almacenamiento de los productos estén conformes con la normativa internacional, que nos indica que el producto cumple con las especificaciones establecidas. Sin embargo, no es tan intuitivo asegurar la seguridad y eficacia de los productos puestos a disposición de la población, ya que eso se realiza a través de la búsqueda objetiva de información, específicamente de ensayos clínicos, que, de momento, es el estándar de oro para evaluar la eficacia de los productos en investigación. Aquí es donde toma relevancia las Buenas Prácticas Clínicas.

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) se pueden definir como un proceso que incorpora el establecimiento de estándares de calidad científica y ética para el diseño, conducción, recolección y reporte de investigaciones clínicas que incluye la participación de sujetos humanos. (Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), Conferencia Internacional De Armonización (CIARM) Sobre Requerimientos Técnicos Para El Registro De Productos Farmacéuticos Para Uso En Humanos, 1998). Estos estándares permiten proteger los dos pilares fundamentales de la investigación. Por un lado, la integridad del sujeto de investigación, donde se busca asegurar que sus derechos como participante y como ser humano sean protegidos; por otro lado, que

los datos obtenidos de la investigación sean fiables y verídicos. A lo largo de la historia de la humanidad, muchas atrocidades y abusos hacia los participantes se han realizado en nombre de la investigación, por ello, se han publicado diferentes normativas de conducta ética para hacer de la investigación una alternativa para aportar al desarrollo de la humanidad de manera segura.

**1. Principios de BPC según la OMS**

Las BPC son la base sobre la cual debe estar fundamentada la realización de ensayos clínicos, con el fin de poder obtener datos y resultados confiables, salvaguardando la seguridad, integridad y bienestar de los sujetos que acceden a participar en los ensayos clínicos, así como la calidad, trazabilidad y confiabilidad en los datos obtenidos producto de los estudios, es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha establecido 14 principios esenciales que al cumplirse adecuada y concienzudamente, garantizarían, dentro de los aspectos conocidos, la seguridad de los sujetos y la confiabilidad en los datos obtenidos a raíz de los estudios realizados en estos. Dichos principios pueden tener un enfoque diferente desde la perspectiva de quien los aplique, siempre y cuando se mantenga el objetivo de todas las BPC: la seguridad del sujeto y la obtención de datos fiables y verídicos.

A continuación, se detallarán los 14 principios de las BPC desde la función de la autoridad reguladora, que en el caso de El Salvador es la Dirección Nacional de Medicamentos, facultada por la Ley de Medicamentos mediante el Decreto Legislativo No. 1008 publicado en el Diario Oficial No. 43, Tomo N° 394 el 02 de marzo del 2012 en su artículo 2 y 29 (La Asamblea Legislativa de la República de El Salvador, Ley de Medicamentos, 2012).

**1.1. Principio 1. El estudio debe tener sustento científico y seguir los principios éticos básicos de respeto por las personas, la beneficencia y la justicia que tienen su**

**origen en la Declaración de Helsinki, estos principios éticos básicos permanecen sobre los demás principios aquí mencionados.**

Todas las partes interesadas en un ensayo clínico están obligadas a cumplir con las BPC, desde el patrocinador hasta el equipo subinvestigador y personal auxiliar, así como, el comité de ética, la autoridad reguladora y los sujetos de investigación; esto con el fin de verificar la no maleficencia, justicia y respeto a los sujetos que participan en los ensayos clínicos. La agencia reguladora, en este caso la DNM, con el fin de dar cumplimiento a este principio, evalúa el diseño del protocolo, manual del investigador, entre otros aspectos, verificando el cumplimiento de la normativa, regulaciones y estándares nacionales e internacionales. Por otro lado, también verifica que la información vertida en el "consentimiento informado" sea la necesaria para que el sujeto comprenda en qué consiste el estudio y cuáles son sus derechos como participantes, los posibles beneficios y riesgos, contactos de emergencia y demás información que el sujeto debe y tiene derecho a saber sobre el estudio para tomar una decisión de manera consciente, tal como se establece en la Ley de Derechos y Deberes de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud en los artículos 5, 6, 15, 16, 17, 18 (Ley de derechos y Deberes de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud, 2016).

**1.2. Principio 2. El estudio debe tener justificación científica y estar descrito en detalle en un protocolo.**

La documentación presentada ante la DNM debe ser clara, detallada y científicamente justificada, cumpliendo los requisitos técnicos y legales establecidos para cada tipo de producto en investigación y de acuerdo a la fase del estudio correspondiente.

La DNM se encarga de verificar la justificación del ensayo clínico con base a los documentos proporcionados por el patrocinador, los cuales deben generar respuestas estadísticas y científicas que ayuden a cumplir con los objetivos previstos y justifiquen el riesgo de participar en el ensayo, así como los beneficios potenciales para el sujeto de

investigación (World Health Organization, Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, 1995).

La información del protocolo proporcionada a la DNM, para la realización del ensayo clínico, será considerada procedente para evaluación al contener: antecedentes, justificación, objetivos, diseño, metodología y delegación de responsabilidades del equipo de investigación, incluyendo consideraciones éticas y estadísticas.

**1.3. Principio 3. Se deben identificar y sopesar los riesgos y beneficios esperados para el individuo y la sociedad. Los estudios con productos en investigación deben basarse en datos no clínicos y clínicos (si corresponde) adecuados.**

Verdaderas tragedias en la sociedad, en los pacientes y en sus descendientes han ocurrido en torno a los medicamentos puestos a disposición de la población que no fueron evaluados de manera correcta desde el principio, sin ir más lejos, el caso de talidomida (Navarro-Michel, 2015) en 1961, o menos conocido, los casos entorno a la pruebas de cosméticos en animales elaborados en Estados Unidos, que dieron lugar a las Buenas Prácticas de Laboratorio para estudios no clínicos en 1976 (FDA, 1976), luego de identificar las muertes y malformaciones ocasionadas a estos.

Es por ello que, los documentos proporcionados como el manual del investigador y otra información, acerca de la seguridad y eficacia de los productos de investigación, deberán cumplir con los requerimientos de la DNM. Esto con el fin de garantizar que se identifiquen con precisión los riesgos, beneficios y la justificación del protocolo. De igual manera, durante la evaluación se realiza una búsqueda exhaustiva de la información científica disponible sobre el producto de investigación y productos similares (incluidos los resultados de ensayos con animales de laboratorio y cualquier experiencia previa en humanos).

---

**1.4. Principio 4. El estudio solo debe iniciarse si los beneficios esperados para el individuo participante y la sociedad claramente sobrepasan los riesgos. Aunque los beneficios para la ciencia y la sociedad deben considerarse, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes son los más importantes.**

Como se mencionó anteriormente, en nombre de la investigación y la ciencia se han llevado a cabo violaciones a los derechos humanos. Es por ello que la DNM debe verificar que los beneficios obtenidos por los sujetos de investigación justifican los riesgos que acompaña la intervención, ya sea física o moralmente. Pero no solo eso, también es importante que la sociedad se vea beneficiada con esta intervención. Es decir, es importante valorar si el padecimiento para el cual se realiza el ensayo clínico realmente afecta a la sociedad en la que se llevará a cabo, y esta no se está utilizando para experimentar en beneficio de intereses particulares, sobre todo, cuando la regulación de estas investigaciones es más laxa.

En este sentido, la DNM puede exigir la modificación de la documentación presentada y/o puede suspender o poner fin a un ensayo clínico, de encontrarse un perfil riesgo/beneficio inaceptable, de conformidad con las leyes y reglamentos aplicables. Cabe mencionar que esta evaluación del riesgo/beneficio es continua, es decir, al momento de presentar los informes de avance, de seguridad o la solicitud de continuidad se debe hacer una nueva evaluación para permitir o no la continuación del mismo.

**1.5. Principio 5. El estudio debe ser aprobado por un Comité de Ética Independiente (CEI), antes de su inicio.**

Se deberá contar con la aprobación o una opinión favorable, por escrito, de parte del CEI para la realización de un ensayo clínico, para el caso de El Salvador, es el Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud (CNEIS). Es importante destacar que no se debe separar, en la evaluación, la parte ética de la científica y/o técnica, ya que las investigaciones científicamente poco sólidas, pueden suponer un peligro para los sujetos que acepten participar en ellas, por lo tanto, la valoración técnica que la DNM hace es para asegurarse de que se cumplan con los requisitos de revisión del Comité de Ética Independiente, así como, establecer comunicación con este comité, en caso de apoyo, ante cualquier duda que se presente acerca del ensayo clínico (World Health Organization, Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP), 2005).

En los últimos años, las agencias reguladoras junto con los CEI han estrechado lazos de cooperación, con el fin de mejorar los procesos de revisión ética. Algunas de las medidas incluyen revisiones independientes y evaluaciones de los CEI, con el propósito de mejorar el desempeño mientras se proporciona un medio para asegurar al público que la revisión ética de las propuestas de investigación, se lleva a cabo de acuerdo con los estándares establecidos. Asimismo, se ha identificado el interés, cada vez mayor, por parte de investigadores y patrocinadores acerca del funcionamiento de los comités de ética (World Health Organization, Surveying and Evaluating Ethical Review Practices a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research, 2002).

**1.6. Principio 6. El estudio debe implementarse tal como está descrito en el protocolo.**

El protocolo es el documento donde viene descrito el marco conceptual del ensayo, el completo desarrollo de la metodología, desde el diseño del estudio hasta el análisis estadístico, incluyendo la intervención, cronograma de visitas, etc. Es decir, es la descripción de todo lo que el investigador realizará para lograr sus objetivos. Este paso a paso del estudio debe estar autorizado por la DNM, para garantizar que el diseño se apegue a las BPC. Por tanto, en caso de sufrir algún cambio, éste también tiene que ser autorizado por la DNM previo a su implementación, ya que se debe valorar si este cambio altera la relación riesgo/beneficio en perjuicio de los sujetos, lo que significa que se debe evaluar

si es procedente que el estudio continúe. Se debe tomar en cuenta que, la DNM autoriza el ensayo clínico de acuerdo a los documentos presentados, en caso que haya una modificación sustancial, el desarrollo del ensayo clínico se estaría desarrollando al margen de lo autorizado, por lo que siempre debe someterse a revisión estas enmiendas. Es responsabilidad del patrocinador contar con las autorizaciones correspondientes.

La Ley de Medicamentos establece, en sus artículos 70 y 71, que puede llevar a cabo las inspecciones necesarias para asegurar el cumplimiento de la mencionada normativa, siendo este el medio para la verificación del cumplimiento del protocolo y sus versiones autorizadas.

Por lo que, la DNM, podrá inspeccionar al investigador o investigadores o al patrocinador para garantizar el cumplimiento de los requisitos de adhesión al protocolo, de igual manera, si el patrocinador identifica incumplimientos graves y/o persistente por parte de un investigador/centro de investigación y/o centros asociados, que lleve a la terminación de la participación del investigador/centro de investigación y/o centros asociados en el estudio, deberá notificar inmediatamente a la DNM (Guideline for good clinical practice E6(R2), 2017).

**1.7. Principio 7. Se debe obtener el consentimiento informado voluntario de cada sujeto de acuerdo con la cultura y los requisitos nacionales antes de empezar su participación en el estudio. Cuando el individuo no esté en capacidad de dar el consentimiento, este se debe obtener de su representante legalmente autorizado según las leyes que correspondan.**

El consentimiento informado, más allá de un documento que deberá ser firmado por el sujeto de investigación, es un proceso. El cual debe dar a conocer todos los aspectos que le van a servir al sujeto, al familiar o su representante, para tomar la decisión de formar parte del estudio, incluyendo lo establecido en los artículos 15, 16 y 17 de la Ley de Derechos y Deberes de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud. La información debe ser completa, transparente

y clara. Cualquier duda que al sujeto se le presente debe ser debidamente despejada. Además, se le deben explicar sus derechos: puede negarse a participar sin afectar la relación médico-paciente, puede abandonar el ensayo en el momento que él desee, incluso sin dar explicaciones, y no tendrá ningún tipo de represalias.

Muchas veces el sujeto o el representante no es capaz de asimilar toda la información proporcionada en ese momento, por lo que debe dársele el tiempo suficiente para tomar la decisión, esto incluye poder llevarse la información a su casa, pensarlo, discutirlo con los familiares o su médico de confianza, para valorar si es seguro y vale la pena el riesgo, y de esa manera aceptar. En este sentido, cualquier modificación de los riesgos o información nueva sobre el producto deberá ser trasladada a los sujetos de investigación y deberán reconsentir para continuar participando.

Por su parte, la DNM podrá inspeccionar los centros de investigación para asegurarse de que los documentos de consentimiento informado se obtuvieron antes de la inclusión de los sujetos en el estudio, también verificará si se les dio con suficiente tiempo para tomar la decisión de participar en el estudio, así como verificar que las modificaciones al protocolo o algún otro documento del estudio, que puede afectar a los sujetos de investigación, fueron autorizadas en las nuevas versiones del consentimiento.

**1.8. Principio 8. El estudio debe continuar solo si el perfil de beneficio-riesgo permanece favorable.**

El patrocinador y el investigador principal son los encargados de realizar continuamente la valoración del perfil riesgo/beneficio con la información recopilada, a lo largo de la realización del ensayo clínico, del producto de investigación. El patrocinador deberá reportar ante la DNM, los eventos adversos serios inesperados o cualquier otro riesgo no anticipado por el patrocinador, así como realizar la revisión/actualización de la documentación que sea necesaria, con el fin de poder determinar si es necesario suspender o terminar la investigación, según

la afectación del resultado del perfil riesgo/beneficio. En ese sentido, la DNM deberá evaluar con base a la información presentada en los informes de avance y de seguridad, así como las notificaciones de eventos adversos, si el perfil riesgo/beneficio se mantiene aceptable, con el objetivo de permitir la continuidad del estudio.

**1.9. Principio 9. Sólo el personal de salud debidamente calificado (médico u odontólogo, según corresponda), y con licencia para ejercer, estará a cargo del cuidado médico de los participantes.**

La atención de los sujetos resulta tan importante que la Declaración del Helsinki tiene un punto específico (punto 15), en el que detalla que: "La investigación médica que involucre seres humanos debe llevarse a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de una persona médica y clínicamente competente" (Organización Panamericana de la Salud, Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas Perspectivas, Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 2003) ¿Quiere decir esto que sólo los doctores en medicina pueden ser investigadores principales? No necesariamente. Un Investigador, hablando en términos de ensayos clínicos, se define como "la persona responsable de conducir un ensayo clínico en un centro de investigación, si el ensayo es realizado por un grupo de individuos, el investigador es el responsable de liderarlos y es a éste a quien se le denomina Investigador principal" (ICH E6 sección 1.34). Dependiendo de lo que establezca la regulación de cada país pueda ser que el investigador principal no sea un doctor en medicina. Es necesario aclarar que la atención de los sujetos debe ser indiscutiblemente realizada por un médico con los atestados académicos, educativos y formativos adecuados al tipo de ensayo clínico; asimismo, estos son parte de los criterios que la DNM debe verificar, así como, las certificaciones académicas que acrediten al investigador como idóneo para realizar un ensayo clínico determinado. Según la regulación o legislación nacional, podría existir más de una entidad que autorice el ejercicio de los profesionales en salud, en el caso de El Salvador, las Juntas de Vigilancia del ejercicio profesional. Por tanto, se debe verificar que el investigador principal tenga su licencia para ejercer la profesión. En casos particulares podrían realizarse las acciones necesarias para verificar si estos no han sido sancionados disciplinariamente con respecto al ejercicio de su profesión.

**1.10. Principio 10. Todo el personal que forma parte del estudio debe tener la educación, el entrenamiento y la experiencia, así como la licencia actualizada correspondiente (si se requiere), para desempeñar su función.**

Las BPC estipulan que el investigador clínico debe estar debidamente calificado en lo relativo a la academia, entrenamientos y experiencia para conducir un ensayo clínico, de igual forma, se contempla que su equipo de trabajo esté igualmente capacitado en los ámbitos antes mencionados, con el fin de asistir al investigador principal adecuadamente para asegurar la integridad de los sujetos. Por ejemplo, uno de los puestos claves del equipo de investigación es la persona encargada de almacenar, dispensar, llevar el inventario y trazabilidad del producto de investigación, ya que este debe manejarse de acuerdo a lo establecido por el patrocinador o fabricante. En este sentido, esta persona debe estar adecuadamente capacitada para comprender el alcance e importancia de su puesto, ya que un mal manejo de los productos puede echar a perder toda la inversión y esfuerzo del ensayo clínico, poniendo en peligro a los sujetos de investigación.

En este caso, la autoridad reguladora debe realizar inspecciones en los centros de investigación, para verificar que la conducción del estudio es de acuerdo a las leyes y regulaciones nacionales, asimismo, deberá poder determinar si la asignación de responsabilidades ha sido de acuerdo a los perfiles profesionales apropiados de cada uno, con la debida comprobación de la vigencia de su autorización para el ejercicio de su profesión y que esta esté actualizada y que no hayan sido sancionados disciplinariamente con respecto a su profesión (si aplica).

**1.11. Principio 11. Toda la información del estudio se debe obtener, administrar y almacenar de forma que permita su reporte, interpretación y verificación de forma precisa.**

Las BPC: Documento de las Américas, define la “documentación” como: “Todos los registros, en cualquier forma (incluyendo, pero no limitándose a registros escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos y escaneos (scanner), rayos X y electrocardiogramas) que describen o registran los métodos, conducción y/o resultados de un estudio, los factores que afectan a un estudio y las acciones tomadas” (Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas, 2005).

¿Cuál es la importancia de esto?, que el correcto almacenamiento de toda la documentación reunida en la realización de un ensayo clínico, ayuda a garantizar la fiabilidad y veracidad de los datos recopilados. Este concepto engloba la idea de la importancia del almacenamiento, de la calidad e integridad de los datos, así como, el cumplimiento de los procedimientos adecuados para ello. La integridad de los datos y la información de calidad se refiere a que cada dato recopilado, almacenado y manejado tiene que ser preciso, legible, completo y contemporáneo (recopilado en el momento en el cual ocurre la actividad), original y debe poder atribuirse a la persona que generó la información.

Como se mencionó al principio de este artículo, las agencias reguladoras deben tomar decisiones basadas en evidencia. Esto quiere decir que, las unidades técnicas que evalúan la documentación de respaldo de aquellos medicamentos o dispositivos médicos que buscan ser puestos a disposición de la población, deben evaluar críticamente la evidencia disponible. Esto significa evaluar la calidad de los ensayos clínicos que se presentan, y con base en la evaluación de los indicadores de eficacia y seguridad, se autoriza o rechaza un producto. Estos indicadores de eficacia o de seguridad, como el riesgo relativo, reducción del riesgo absoluto, número necesario para tratar o número necesario para hacer daño, entre otros, se calculan a partir de los datos recopilados durante la ejecución del ensayo clínico. Por tanto, es necesario que las agencias reguladoras se aseguren de que los datos sobre el registro sanitario del producto sean fiables para tomar una decisión regulatoria. Por eso, es importante que durante todo el proceso del desarrollo del proyecto de investigación se apliquen las Buenas Prácticas de Documentación (BPDoc), por ejemplo, bajo el estándar de ALCOA o ALCOA+, de lo contrario esos datos estarán comprometidos.

**1.12. Principio 12. Se debe proteger la confidencialidad de la información que permita la identificación de los sujetos participantes, respetando las normas de privacidad y confidencialidad de acuerdo con los requisitos de regulación que correspondan.**

Los conceptos de privacidad y confidencialidad están relacionados, pero no son lo mismo. La privacidad se refiere a lo que una persona quisiera mantener oculto o lo que una persona tiene derecho a mantener oculto de los demás, por lo tanto, usualmente este término está relacionado al sujeto, mientras que la confidencialidad implica cumplir con la obligación de no revelar información privada a personas que, de otra manera, no tendrían acceso a la misma, esto entonces involucra las acciones del investigador (Organización Panamericana de la Salud, Estudios de Casos sobre ética de la investigación internacional en salud, 2009).

Por lo que la confidencialidad, en lo que a ensayos clínicos se refiere, es el acuerdo del investigador con el participante acerca de cómo manejará, administrará y difundirá la información privada de su identidad y datos recopilados. En el protocolo deben describirse las estrategias para mantener la confidencialidad de los datos personales, incluyendo los controles sobre el almacenamiento y la manipulación de estos. Estos también deberán estar incluidos en el consentimiento informado.

La DNM deberá verificar la confidencialidad de los datos de los sujetos y el cumplimiento de las leyes y normativas nacionales aplicables a los patrocinadores, investigadores principales y comité de ética a través de la verificación del consentimiento informado, certificados de confidencialidad, reporte de resultados, entre otros documentos relacionados con la información de los sujetos de investigación, tal como lo estipula la Ley de Deberes y Derechos de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud, en sus artículos 16 y 20. De esta manera, se debe destacar la importancia que adquiere el consentimiento informado, ya que en él se debe notificar al sujeto de investigación que no solo el investigador tendrá acceso a su historia clínica, sino también los auditores del patrocinador, el comité de ética, los monitores y las agencias reguladoras que inspeccionan el proyecto. Por otra parte, si el

patrocinador desea compartir los resultados de los sujetos para investigaciones secundarias, también debe solicitar su autorización, al igual que el destino y uso de las muestras biológicas que se obtengan de los participantes.

**1.13. Principio 13. Los productos en investigación deben ser manufacturados, manejados, y almacenados según las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), aplicables y deben utilizarse de acuerdo al protocolo autorizado.**

Las buenas prácticas de manufactura (BPM), abarcan todos los aspectos de la producción, las condiciones ambientales adecuadas para su fabricación y conservación, empaquetado, etiquetado y sellado de los productos en investigación. Posteriormente, el manejo del producto por parte del patrocinador debe incluir el envío y la declaración de la disposición final de los productos en investigación, ya sea destrucción o retorno de los mismos al patrocinador.

Por lo anterior, dado que los productos en investigación pueden ser importados, la DNM debe estar familiarizada con los requisitos de fabricación del país de origen y su conformidad con las BPM internacionales. De igual manera, al realizar la inspección en los centros de investigación, la DNM deberá comprobar el cumplimiento del protocolo de estudio, incluida la recepción, almacenamiento y manejo de los productos en investigación, todo esto de acuerdo con lo detallado por el patrocinador, cumpliendo con la regulación local, verificando que exista la suficiente documentación en el centro de investigación que valide que, el equipo de investigación haya procedido con lo detallado en la documentación autorizada por la Dirección, y por lo tanto, con lo especificado por el fabricante.

**1.14. Principio 14. Se deben implementar sistemas de calidad para cada aspecto del estudio.**

El sistema de calidad en un ensayo clínico hace referencia a la práctica de evaluación periódica de las actividades relativas a la investigación. La implementación de un sistema de calidad relativa a las Buenas Prácticas Clínicas se realiza a través de la gestión de calidad, la cual conlleva tres grandes aspectos: control de calidad, aseguramiento de la calidad y mejora de la calidad.

El control de calidad lo podemos verificar a través del establecimiento de procedimientos que describen el paso a paso de una actividad o servicio dentro del ensayo clínico, el cual cumple con lo establecido en el protocolo, requerimientos procedimentales y es reproducible. El aseguramiento de calidad es un proceso sistemático que permite evaluar si el sistema funciona de manera efectiva. En este aspecto es donde entra en juego la autoridad reguladora, a través de las inspecciones para verificar el sistema de control de calidad; asimismo, el patrocinador puede ejecutar este aseguramiento por medio de auditorías independientes.

La mejora de la calidad hace referencia al proceso sistemático en el que se recogen todos los hallazgos, ya sea a través de auditorías o aquellos encontrados en las inspecciones, que permiten la actualización del sistema para cumplir con los requisitos de calidad.

En este sentido, la DNM podrá inspeccionar a todas las partes interesadas relacionadas al ensayo clínico para verificar la información presentada, así como, solicitar los planes de monitoreo por parte del patrocinador. De la misma manera, la DNM ha desarrollado un sistema de gestión de calidad, que cuenta con lineamientos, procedimientos y herramientas que permiten que todas las actividades relacionadas a los ensayos clínicos, incluyendo las inspecciones, sean reproducibles.

## **Conclusiones**

Cada uno de los interesados directos relacionados a los ensayos clínicos tiene su responsabilidad en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas. Los patrocinadores, investigadores, comités de ética y autoridad reguladora, entre otros, deben tener una comunicación efectiva que permita la implementación de esta normativa internacional con el fin de asegurar, por un lado, que a lo largo del ensayo clínico, desde el diseño del mismo, los derechos e integridad de los participantes son

asegurados, y por otro, que los datos que han sido generados han atravesado un proceso de calidad, y con esta misma calidad han sido reportados a los patrocinadores para llevar a cabo el análisis de resultados.

La Dirección Nacional de Medicamentos, como autoridad reguladora, vela por que los principios de Buenas Prácticas Clínicas y legislación local e internacional aplicable se cumplan desde el diseño y ejecución del ensayo clínico hasta el registro y reporte de resultados a través de las actividades de fiscalización. Si bien la autoridad reguladora y los comités de ética evalúan documentos en común, cada entidad implementará los principios de BPC desde sus ámbitos de competencia.

## **Referencias bibliográficas**

Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. (4 de Marzo de 2005). Obtenido de <https://www.ms.gba.gov.ar/ssps/investigacion/DocTecnicos/BuenasPracticas-DocAmericas.pdf>

FDA, D. o. (19 de Noviembre de 1976). Federal Register, NonClinical Laboratories Studies. Obtenido de Federal Register, NonClinical Laboratories Studies: <https://www.fda.gov/media/75834/download> Guideline for good clinical practice E6(R2). (14 de Junio de 2017). Obtenido de [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf)

La Asamblea Legislativa de la República de El Salvador, Ley de Medicamentos. (2012). San Salvador: Diario Oficial, República de El Salvador en la América Central.

Ley de derechos y Deberes de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud. (2016). San Salvador: Diario Oficial, República de El Salvador en la América Central.

Navarro-Michel, M. (Mayo/Junio de 2015). SciELO España, Scientific Electronic Library Online. Obtenido de SciELO España, Scientific Electronic Library Online: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1886-58872016000200010](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-58872016000200010)

Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), Conferencia Internacional De Armonización (CIARM) Sobre Requerimientos Técnicos Para El Registro De Productos Farmacéuticos Para Uso En Humanos. (1998). Obtenido de <https://www.fda.gov/media/78552/download>

Organización Panamericana de la Salud, Estudios de Casos sobre ética de la investigación internacional en salud. (2009). Obtenido de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/Ethical-Case-investigacion-internacional-salud-Book-Spanish.pdf>

Organización Panamericana de la Salud, Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas Perspectivas, Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. (2003). Obtenido de <https://www.paho.org/chi/dmdocuments/pautas2.pdf>

World Health Organization, Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. (1995). Obtenido de [https://www.femh-irb.org/content\\_pages/files\\_add/doc\\_arb/I01\\_9712011000.pdf](https://www.femh-irb.org/content_pages/files_add/doc_arb/I01_9712011000.pdf)

World Health Organization, Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP). (2005). Obtenido de World Health Organization, Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP): [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43392/924159392X\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43392/924159392X_eng.pdf)

World Health Organization, Surveying and Evaluating Ethical Review Practices a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research. (Febrero de 2002). Obtenido de World Health Organization, Surveying and Evaluating Ethical Review Practices a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67360/TDR\\_PRD\\_](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67360/TDR_PRD_)