



CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, EN ADELANTE "EL PROTOCOLO", QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", EN ADELANTE "EL INSTITUTO", REPRESENTADO POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ; POR UNA SEGUNDA PARTE PFIZER S.A. DE C.V., EN ADELANTE "PFIZER", REPRESENTADO POR EL DR. ALFREDO CHI CHAN, CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR EL DR. JOSE ANTONIO NIÑO CRUZ, EN SU CALIDAD DE MEDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL, EN ADELANTE "EL INVESTIGADOR", AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, CONCEPTOS Y CLÁUSULAS:

DECLARACIONES

I. DECLARA EL INSTITUTO POR CONDUCTO DE SU DIRECTOR GENERAL:

I.1. Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, con criterios de gratuidad fundada en las condiciones socioeconómicas de los usuarios, sin que las cuotas de recuperación desvirtúen su función social, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1º y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º, 2, fracciones III, IV, VII y IX; 6º fracciones I y II; 7º fracción I; 9 fracción V; 37, 39 fracción IV y 41 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud y de los Artículos 3 fracciones I, II y XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", y de Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

I.2. Que "EL INSTITUTO" realiza proyectos de investigación en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3º fracción IX; 96; 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en las disposiciones contenidas en el Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud y Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, el Manual del Comité Encargado de Vigilar el Adecuado Uso de los Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, mediante fondos externos que

[Handwritten signatures and initials]

II.4. Que su representada tiene interés en celebrar con "EL INSTITUTO" el presente Convenio de Concertación, para encomendarle la realización de "EL PROTOCOLO" conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.

II.5. Que el domicilio de su representada se encuentra ubicado en Paseo de los Tamarindos No 40, Colonia Bosques de las Lomas, C.P. 05120, Distrito Federal, México y su Registro Federal de Contribuyentes es PFI730206-632, mismo que señala para todos los efectos legales del Convenio.

II.6. Que su representada tiene pleno conocimiento que los fondos o recursos que aportará a "EL INSTITUTO" para la realización del Proyecto o Protocolo de Investigación, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

III. DECLARA "EL INVESTIGADOR", POR SU PROPIO DERECHO.

III.1. Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente Convenio.

III.2. Que actualmente ejerce la profesión de Médico Cirujano, en la especialidad de Nefrología y Medicina Interna, y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

III. DECLARAN "LAS PARTES"

III.1. Que han negociado de buena fe los términos y condiciones del presente Convenio, a través de sus representantes debidamente acreditados, y que tienen pleno conocimiento de sus implicaciones jurídicas.

IV. DEFINICIONES:

IV.1. **CONVENIO DE CONCERTACIÓN:** Es el instrumento que se celebra entre "EL INSTITUTO" y "PFIZER", de conformidad con las atribuciones que le confieren los artículos 9º. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3º fracción XI, 96, 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con las atribuciones conferidas a "EL INSTITUTO" por los artículos 1º y 9º de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5º; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2º fracciones III, IV, V, VI, VII y IX; 7º fracción I; 9º fracción V; 37; 38; 39 fracción IV; 41 fracciones V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 y 45 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud; artículos 3º fracciones I, II, XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto y las disposiciones contenidas en los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.



proporcionan los Patrocinadores, mediante la celebración de Convenios de Concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte del patrimonio del Instituto, sino que los administra conforme a lo establecido en la Ley de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, su propio Reglamento y la Ley de Institutos Nacionales de Salud, para financiar proyectos o protocolos de investigación.

I.3. Que los fondos externos o recursos que "EL INSTITUTO" percibirá de "PFIZER" para la realización "EL PROTOCOLO" de Investigación Científica, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

I.4. Que la realización del Proyecto de Investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo "EFECTO DE LA ADMINISTRACION AGUDA IBUPROFENO Y MISOPROSTOL SOBRE LA TASA DE FILTRACION GLOMERULAR EN RECEPTORES Y DONADORES RENALES", en adelante "EL PROTOCOLO", EN el cual se describe su naturaleza y alcance.

I.5. Que cuenta con las atribuciones suficientes para celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19, fracción I de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación.

I.6. Que el Instituto tiene su domicilio en la Calle de Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14000, en México D.F., con Registro Federal de Contribuyentes INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del Convenio.

I.7. Que el Instituto cuenta con la infraestructura e Investigadores altamente capacitados para desarrollar el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

II. DECLARA PFIZER POR CONDUCTO DE SU APODERADO.

II.1. Que su representada es una sociedad constituida conforme a las Leyes de la República Mexicana, lo cual tiene constancia en la Escritura Pública número 19,021 (diecinueve mil veintiuno), otorgada ante la fe del Licenciado Roberto Landa Guth, Notario Público número 22 (veintidós), de la Ciudad de México.

II.2. Que el objeto social de su representada es la fabricación y comercialización en general de productos farmacéuticos y preparaciones patentadas, el cual tiene constancia en la escritura indicada, descrita en el inciso anterior.

II.3. Que cuenta con las facultades suficientes para celebrar el presente Convenio, las cuales tienen constancia en la escritura pública No 45,347 (cuarenta y cinco mil trescientos cuarenta y siete) de fecha 25 de junio de 2007, otorgada ante la fé del Licenciado José María Morera González, Notario público No 102 del distrito Federal, mismas que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.

2



IV.2. INSTITUTO: Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

IV.3. LINEAMIENTOS: Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros destinados a Financiar Proyectos de Investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.

IV.4. DICTAMEN COFEPRIS: El dictamen favorable previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de la Secretaría de Salud (**COFEPRIS**) al inicio de la vigencia del Convenio, a través de su Comisión de Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 14 fracciones VI; VII; VIII; 18, 19, 62, fracciones II, III, IV, V, VI, VII; 64 fracciones I, II, III, IV, V y 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

IV.5. PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir.

IV.6. PFIZER: Será la persona física o moral, pública o privada, nacional o internacional, con la que se celebre el presente Convenio que en representación de **PFIZER** proporcionará a "**EL INSTITUTO**" los recursos para la realización del "**EL PROTOCOLO**".

IV.7. RECURSOS: Serán las aportaciones que entregará "**PFIZER**" al "**EL INSTITUTO**" para la realización de "**EL PROTOCOLO**", los cuales se consideran fondos externos y no del patrimonio de "**EL INSTITUTO**", mismos que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

IV.8. "EL INVESTIGADOR": Será el profesionalista que estará a cargo de la realización y supervisión de "**EL PROTOCOLO**".

IV.9. PERSONAL DEL INSTITUTO: Será el personal médico y clínico de apoyo, que "**EL INSTITUTO**" asignará para que se lleve a cabo "**EL PROTOCOLO**".

IV.10. INSTALACIONES: Será el lugar donde se conduce o ejecuta "**EL PROTOCOLO**", incluyendo si es necesario, las instalaciones, equipos y suministros, de conformidad a lo establecido en el mismo Proyecto o Protocolo de Investigación.

IV.11. PARTICIPANTE: Será la persona física, sana o enferma, elegida como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.

IV.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PARTICIPANTES: Será el consentimiento por escrito de los participantes en "**EL PROTOCOLO**", que deberá obtener **EL INVESTIGADOR** o la persona que designe "**EL INSTITUTO**" para tal

4



efecto, conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-168SSA1-98, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia efectuada en junio de 1964, enmendada en la 29ª Asamblea Médica Mundial que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975 y la 35ª Asamblea Médica Mundial que se realizó en Venecia Italia en octubre de 1983; Así como la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong que se efectuó en septiembre de 1989; la 48ª Asamblea General Somerset West, que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo Escocia que se efectuó en octubre 2000, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para el Participante.

IV.13. RECURSOS A LOS PARTICIPANTES: Serán los recursos aportados por "PFIZER" para sufragar los gastos de los Participantes, en cada Proyecto o Protocolo de Investigación, cuando esto se requiera.

IV.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: Son los encargados de aprobar y supervisar "EL PROTOCOLO", conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Harmonization (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.

IV.15. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: Son los fármacos, materiales y equipos que se requieran para desarrollar "EL PROTOCOLO", los cuales, serán proporcionados por Pfizer, conforme a los límites y pautas establecidas en "EL PROTOCOLO"

IV.16. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL: Serán todos los formatos, reportes, contenidos e información de "EL PROTOCOLO" y que se generen como resultado de la ejecución del mismo, conforme al presente Convenio de Concertación, hasta que los mismos hayan sido publicados por "EL INSTITUTO".

IV.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Será el derecho que tiene "EL INSTITUTO" responsable para publicar los resultados de "EL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" a la comunidad científica.

IV.18. INSTITUTO: Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

IV.19. RESPONSABLE DEL PROYECTO: es "EL INVESTIGADOR" que dirige y coordina el desarrollo del proyecto hasta su conclusión, financiado con recursos de terceros, así como quien logre obtener los recursos o fuera designado por el Director General de "EL INSTITUTO".

IV.20. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Al desarrollo articulado, con metodología científica y protocolo autorizado, por las Comisiones Internas de Investigación, de Ética y, en su caso, de Bioseguridad y de Investigación en Animales del Instituto, cuya finalidad es hacer avanzar el conocimiento científico sobre la salud o la enfermedad y su probable aplicación en la atención médica; incluye la investigación en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.

5

IV.21. APOYO A LA INVESTIGACIÓN: Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un proyecto de investigación.

Que en este acto comparecen "**LAS PARTES**", quienes se reconocen mutuamente la personalidad con que se ostentan, con la intención de quedar legalmente obligados bajo los términos del presente instrumento, y por lo tanto proceden a celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con las siguientes:

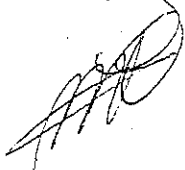
CLÁUSULAS

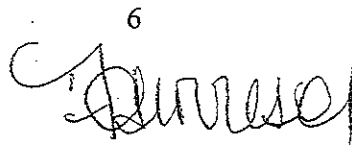
PRIMERA. OBJETO: En virtud de que "**EL INVESTIGADOR**" ha sometido el dictamen de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (**COFEPRIS**), cuya resolución se adjuntará al presente Convenio de Concertación como **Anexo A** una vez obtenido, "**EL INSTITUTO**" se compromete a llevar a cabo "**EL PROTOCOLO**", de investigación en materia de "**EFFECTO DE LA ADMINISTRACION AGUDA IBUPROFENO Y MISOPROSTOL SOBRE LA TASA DE FILTRACION GLOMERULAR EN RECEPTORES Y DONADORES RENALES**", que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en el Protocolo, mediante los recursos que le proporcione "**PFIZER**", los que en ningún caso formaran parte del patrimonio del Instituto, y sólo estarán bajo la administración del mismo para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.

SEGUNDA: "**LAS PARTES**" acuerdan que se llevará a cabo "**EL PROTOCOLO**" conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Harmonization (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica y a toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales que se aplique para "**EL PROTOCOLO**". Pfizer exhorta al Investigador a registrar el Proyecto o Protocolo de Investigación en el sitio www.ClinicalTrials.gov antes de enrolar al primer sujeto, de igual manera al Investigador a divulgar al público los resultados del Proyecto o Protocolo de Investigación a través de su publicación, de su envío a un repositorio de información abierto al público o de otros medios.

Cualquier modificación a "**EL PROTOCOLO**" que proponga alguna de "**LAS PARTES**"; deberá ser por escrito y aceptada de conformidad por las mismas, en el entendido de que por parte de "**PFIZER**", en este supuesto, deberá intervenir un miembro designado y autorizado por su Director Médico para intervenir en estos efectos.

TERCERA. DEL PROTOCOLO.- "**EL INSTITUTO**" y "**PFIZER**" previamente han convenido los procedimientos establecidos en "**EL PROTOCOLO**", mediante el cual se desarrollará el "**PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**". Dicho "**PROTOCOLO**" se adjunta al presente como **Anexo B**, pasando a formar parte integrante del presente Convenio.



6








La aprobación del "PROCOLO" final por parte de "PFIZER" es una condición para el apoyo de "PFIZER" bajo este Convenio.

"EL INVESTIGADOR", y no "PFIZER", es el patrocinador del "PROYECTO O PROCOLO DE INVESTIGACIÓN". "EL INVESTIGADOR" no manifestará a tercera parte alguna (incluyendo a los sujetos del "PROYECTO O PROCOLO DE INVESTIGACIÓN") que PFIZER es un patrocinador.

"LAS PARTES" acuerdan que en el supuesto de que surgiera alguna diferencia o conflicto entre "EL PROCOLO" y el presente Convenio, "EL PROCOLO" prevalecerá respecto de todas las cuestiones Clínicas y el Convenio regirá todas las demás cuestiones (legales, financieras, entre otras).

CUARTA. VIGENCIA: "EL INSTITUTO" conviene con "PFIZER" que la vigencia del Convenio será a partir de la fecha de su firma y durará hasta alcanzarse los objetivos del estudio, salvo que se extinga antes conforme a las condiciones de la presente cláusula.

Dicho plazo podrá ser ampliado de común acuerdo entre "LAS PARTES", siempre y cuando "EL INSTITUTO" le notifique por escrito a "PFIZER" la necesidad de su ampliación, con 15 (quince) días naturales de anticipación.

QUINTA. LAS OBLIGACIONES DE "PFIZER":

"PFIZER" aportará a "EL INSTITUTO", de acuerdo a los montos y plazos convenidos, los recursos en cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que "EL PROCOLO" no se suspenda, conforme a los montos y plazos establecidos en el Anexo C, que forma parte integrante del presente Convenio.

La entrega del importe se realizará de la siguiente manera:

-A la firma del presente Convenio "PFIZER" entregará a "EL INSTITUTO" el 50% (cincuenta por ciento) del monto total del financiamiento mediante transferencia bancaria.

- "PFIZER" entregará a "EL INSTITUTO" mediante transferencia bancaria el 25% (veinticinco por ciento) del total del financiamiento contra la entrega del reporte parcial del estudio en el transcurso del mes de septiembre de 2013, en donde se demuestre estar cubierto al menos el 40% (cuarenta por ciento) del total del proyecto.

- "PFIZER" entregará a "EL INSTITUTO" mediante transferencia bancaria el 25% (veinticinco por ciento) restante del total del financiamiento al momento de la publicación del resultado final del estudio a más tardar en el mes de junio de 2014.

Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio del Instituto, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al



Valor Agregado, por lo que el presente Convenio servirá como el recibo más amplio que en derecho corresponda de todos los recursos que "PFIZER" entregue a "EL INSTITUTO" para llevar a cabo Proyecto o Protocolo de Investigación.

Los recursos de casos parcialmente concluidos, es decir retiros anticipados, se realizará de manera proporcional a los Servicios prestados de acuerdo al Anexo C. "EL INSTITUTO" no recibirá recursos algunos por Servicios prestados que se consideren violaciones o desviaciones del "PROTOCOLO" o del presente Convenio.

SEXTA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO: "EL INSTITUTO" se compromete a que los proyectos de investigación y actividades docentes relacionadas con "EL PROTOCOLO", financiados con recursos de terceros, se sujetaran a lo siguiente:

a). Deberán ser autorizados por el Director General de "EL INSTITUTO", previos dictámenes favorables de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan.

b). "EL INSTITUTO", a través de su Director General, informará a la Junta de Gobierno, una vez al año, a través de la carpeta institucional, sobre el grado de avance en el desarrollo de los proyectos de investigación, durante el tiempo convenido. El reporte deberá incluir el título del proyecto, centro de adscripción, investigadores participantes, línea de investigación, fecha programada de inicio y término, financiamiento interno y externo, avance al primero y segundo semestre, objetivos, detalles del avance en el período de informe y observaciones.

c). La Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, se dará por informada de los proyectos de investigación del Instituto, a través de la carpeta de la Junta de Gobierno que reciba el funcionario de esta Dependencia, en su calidad de Secretario de la misma.

d). El desarrollo de los proyectos de investigación, será evaluado por el Comité Interno encargado de vigilar el uso de los recursos destinados a la investigación y/o por la Comisión Interna de Investigación en cualquier tiempo y el Director General de "EL INSTITUTO" informará de los resultados a la Junta de Gobierno.

e). La investigación para la salud, se llevará a cabo conforme a los lineamientos generales siguientes:

- Se deberá realizar en estricto apego a la Ley General de Salud, al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, así como a las Normas Oficiales Mexicanas y demás disposiciones aplicables.
- En materia de investigación biomédica, "EL INSTITUTO" se sujetará para tal efecto, a la Norma Oficial Mexicana NOM-168SSA1-98, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia efectuada en junio de 1964, enmendada en la 29ª Asamblea Médica Mundial que se llevó a cabo en Tokio Japón en

Handwritten signature on the left margin.

Handwritten initials 'GAB' on the right margin.

Handwritten signature on the right margin.

Handwritten signature at the bottom left.

Handwritten signature at the bottom center, with the number '8' above it.

Handwritten signature at the bottom right.



octubre de 1975 y la 35^a. Asamblea Médica Mundial que se realizó en Venecia Italia en octubre de 1983; Así como la 41^a Asamblea Médica Mundial de Hong Kong que se efectuó en septiembre de 1989; la 48^a Asamblea General Somerset West, que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52^a Asamblea General de Edimburgo Escocia que se efectuó en octubre 2000, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para el Participante.

f). Los investigadores podrán presentar los proyectos de investigación ante las Comisiones descritas en el inciso a) del presente numeral en cualquier tiempo, para efectos de que rindan el dictamen respectivo.

SÉPTIMA. DEL INVESTIGADOR: "EL INVESTIGADOR" se obliga a llevar a cabo el "PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN", siendo que dicho Investigador no recibirá por su participación cantidad alguna por parte de "PFIZER", la cual será de manera exclusiva a cargo del "INSTITUTO".

"EL INVESTIGADOR" de igual forma se compromete a adoptar un criterio médico independiente en cuanto a la compatibilidad del sujeto con los requisitos del "PROTOCOLO", obtener un consentimiento informado, ingresar todos los datos relacionados al Estudio en las páginas de los CDR electrónicos correspondientes a través del sistema de Captura Electrónica de Datos (EDC) dentro de las cuarenta y ocho horas de concluida la visita del Estudio. Llevar registros apropiados con respecto al Estudio, tales como registros relacionados con la identificación de los sujetos, observaciones clínicas, pruebas de laboratorio y recepción y disposición de fármacos a permitir que "PFIZER" inspeccione y audite tales registros. Cooperar con "PFIZER" en el monitoreo del Estudio.

OCTAVA. IMPUESTOS: Los Recursos que "PFIZER" entregará a "EL INSTITUTO" para llevar a cabo "EL PROTOCOLO", se consideran fondos externos y no del Patrimonio del Instituto, el cual únicamente los administra, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15 fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

En tal virtud, "LAS PARTES" están de acuerdo en que para efectos de que "PFIZER" pueda acreditar la aportación de los Recursos a "EL PROTOCOLO", el presente Convenio servirá de recibo más amplio que en derecho corresponda, para todos los efectos legales a que haya lugar.

NOVENA. DEL PROTOCOLO: "EL INSTITUTO" conviene previamente con el "PFIZER", que los procedimientos establecidos en "EL PROTOCOLO", mediante el cual se desarrollará "EL PROTOCOLO", se adjunta al presente Convenio de Concertación como Anexo C, pasando a formar parte integrante del presente Convenio.

"LAS PARTES" convienen que en el supuesto de que surgiera alguna diferencia o conflicto entre el Protocolo y el presente Convenio, prevalecerá lo acordado en el Convenio.

9



DÉCIMA. DEL INVESTIGADOR: "EL INVESTIGADOR" se obliga a llevar a cabo "EL PROTOCOLO" y podrá recibir apoyos económicos en términos del Capítulo III, Apartado 10, Apartado A, Fracción I, de los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación.

DÉCIMA PRIMERA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES" han obtenido la autorización del o de los Comités correspondientes para iniciar "EL PROTOCOLO", autorización que se adjunta al presente como Anexo D.

DÉCIMA SEGUNDA. DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN. "EL INSTITUTO" se compromete a que durante la realización de "EL PROTOCOLO", se sujetará a la vigilancia del o los Comités de Investigación pertinentes, mismos que operarán de acuerdo con las Guías de la "Conferencia Internacional de Harmonization (ICH)" de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación clínica.

DÉCIMA TERCER. RECLUTAMIENTO DE PARTICIPANTES. Una vez que inicie la vigencia del Convenio, "EL INSTITUTO" comenzará el reclutamiento de los Participantes, conforme a lo establecido en "EL PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.

DÉCIMA CUARTA. CONSENTIMIENTO DE LOS PARTICIPANTES. Antes de comenzar cualquier procedimiento específico del Protocolo, el Investigador o la persona que designe "EL INSTITUTO", deberá obtener por escrito el consentimiento de "EL PARTICIPANTE". Esta obligación también se hace extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

El método de investigación que se deberá llevar a cabo con "EL PARTICIPANTE" es obtener su consentimiento, de acuerdo a lo previsto en la Norma Oficial Mexicana NOM-168SSA1-98, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia efectuada en junio de 1964, enmendada en la 29ª Asamblea Médica Mundial que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975 y la 35ª. Asamblea Médica Mundial que se realizó en Venecia Italia en octubre de 1983; Así como la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong que se efectuó en septiembre de 1989; la 48ª Asamblea General Somerset West, que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo Escocia que se efectuó en octubre 2000, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para el Participante.

DÉCIMA QUINTA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS: "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" reportará a "PFIZER" por vía fax todo Evento Adverso Serio ("SAE", según es definido más adelante) que se presente durante el periodo de reporte de SAEs (según es definido más adelante) en un sujeto del Estudio al cual haya sido asignada la administración del Producto de "PFIZER" (vea la Sección 5, Producto de "PFIZER"). Dicho reporte deberá tener lugar dentro de las 24 (veinticuatro) horas posteriores al momento en que el SAE sea del conocimiento del "INVESTIGADOR PRINCIPAL" (o bien, inmediatamente si el evento es fatal o



amenaza la vida). "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" reportará tales SAEs utilizando un formato de Reporte AEM, un formato CIOMS, un formato de Evento Adverso Serio en Investigación Iniciada por el Investigador (IIR SAE) u otro formato que sea convenido con "PFIZER" para el reporte de los SAEs. La Portada de Fax para Eventos Adversos Reportables [será] proporcionada por "PFIZER". Los SAEs deberán ser reportados tan pronto como se determine que cumplen con la definición incluso si aún no hay información completa disponible.

a. **Definición de un SAE.** Un SAE es cualquier evento adverso que, independientemente de la causalidad, amenaza la vida o trae consigo cualquiera de los siguientes desenlaces: muerte; hospitalización o prolongación de una hospitalización existente; discapacidad o incapacidad persistente o significativa o una anomalía congénita o defecto de nacimiento. Cualquier otro evento médico que, con base en el criterio médico de "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL", pueda llegar a poner en peligro al sujeto o necesitar una intervención médica o quirúrgica para prevenir alguno de los desenlaces antes mencionados también es considerado un SAE. Un procedimiento médico o quirúrgico planeado no constituye en sí un SAE.

Esta definición de un SAE también excluye específicamente a todo evento que, a juicio de "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL", represente progresión de la enfermedad maligna estudiada, a menos que provoque la muerte dentro del Periodo de Reporte de SAEs.

b. **Exposición Durante el Embarazo, Exposición Durante la Lactancia y Falta de Efecto.** Incluso en ausencia de un SAE asociado, la exposición al Producto de "PFIZER" durante el embarazo, la exposición al Producto de "PFIZER" durante la lactancia y la falta de efecto del Producto de "PFIZER" también son reportables según se discute en el material de capacitación proporcionado por "PFIZER". En este Convenio, se entenderá que la definición de un SAE incluye la exposición durante el embarazo, la exposición durante la lactancia y la falta de efecto.

c. **Periodo de Reporte de SAEs.** Los SAEs que están sujetos a esta disposición de reporte son aquellos que se presenten después de la primera dosis del Producto de "PFIZER" y hasta 28 (veintiocho) días después de la discontinuación del Producto de "PFIZER".

d. **Información de Seguimiento.** La Institución asistirá a "PFIZER" en la investigación de cualquier SAE y proporcionará toda información de seguimiento que sea razonablemente solicitada por "PFIZER".

e. **Reporte Regulatorio.** El hecho de reportar un SAE a "PFIZER" no libera a la Institución de su responsabilidad de reportarlo a las autoridades regulatorias según sea necesario.

f. **Capacitación proporcionada por "PFIZER".** "PFIZER" pondrá a disposición del "INVESTIGADOR PRINCIPAL" material de capacitación que proporciona información acerca de los requisitos de reporte de SAEs para estudios IIR. "EL



INVESTIGADOR PRINCIPAL revisará este material y lo compartirá con todo miembro del personal del Estudio que esté involucrado en el reporte de los SAEs.

DÉCIMA SEXTA. INDEMNIZACIÓN El proyecto o protocolo de investigación no ha sido diseñado ni es patrocinado o manejado por "PFIZER" y "PFIZER" no brindará indemnización de tipo alguno.

DÉCIMA SÉPTIMA. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: "PFIZER" conviene con "EL INSTITUTO" que proporcionará suministros suficientes de Misoprostol e Ibuprofeno ("producto de Pfizer") necesarios para "EL PROTOCOLO", en los términos establecidos por éste.

- a) **Custodia y Dispensación:** "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" mantendrá un control apropiado de los suministros del Producto de "PFIZER" y no lo proporcionará a nadie excepto a aquellos miembros del personal de investigación que estén directamente involucrados en la conducción del Estudio y no podrá ser utilizado para ningún otro fin.
- b) El medicamento y material suministrado por "PFIZER" deberá ser almacenado por "EL INSTITUTO" en un lugar seco, seguro y bajo resguardo.
- c) Será responsabilidad de "EL INVESTIGADOR" llevar a cabo la contabilidad del medicamento recibido por "PFIZER" para aplicarse a "LOS PARTICIPANTES".
- d) **Destrucción de productos caducos o No utilizados:** A menos que "PFIZER" indique otra cosa por escrito, el "INVESTIGADOR PRINCIPAL" destruirá cualesquiera Suministros del Producto "PFIZER" que caduquen durante el período de este Convenio. "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" destruirá tales materiales de conformidad con todas las regulaciones, lineamientos gubernamentales y políticas institucionales que sean aplicables.
- e) **Propiedad y Uso permitido:** Con excepción de (y limitándose a) el uso especificado en el Protocolo, Pfizer no otorga al Investigador Principal derecho de propiedad intelectual expreso o implícito alguno sobre el Producto de Pfizer o sobre método alguno de elaboración o uso del producto de Pfizer. "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" utilizará el Producto de "PFIZER" exclusivamente de la manera especificada en "EL PROTOCOLO". Cualquier otro uso del Producto de "PFIZER" constituye una violación material de este Convenio.
- f) **Gratuidad para los Sujetos:** "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" no cobrará a los sujetos del Estudio, a aseguradoras ni a otras terceras partes por el Producto de "PFIZER".

DÉCIMA OCTAVA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: "EL INSTITUTO" PFIZER se compromete a mantener en custodia los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todos los Participantes del "EL PROTOCOLO", entre otros los expedientes clínicos, por un período mínimo de 5



(cinco) años, a partir de la conclusión del "PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN".

DÉCIMA NOVENA. PROPIEDAD INTELECTUAL: Las innovaciones o descubrimientos, todos los formatos, reportes, contenidos e información que sean generados como resultado del "PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" (ya sean patentables o no) serán propiedad de "PFIZER" y por lo tanto no otorgará regalía alguna ni a "EL INSTITUTO", ni a "EL INVESTIGADOR".

En el supuesto de que de "EL PROTOCOLO" se deriven invenciones o mejoras, "PFIZER" tendrá el derecho de solicitar a su nombre el registro de las mismas ante las autoridades competentes, por lo que "EL INSTITUTO" le proporcionará toda información y/o documentación que requiera para tal efecto.

VIGÉSIMA. CONFIDENCIALIDAD: "LAS PARTES" acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información que se proporcionen mutuamente, derivada de la ejecución del "PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" y del presente Convenio, por lo que no se podrá revelar a terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en "EL PROTOCOLO". Por su parte, "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" utilizarán exclusivamente la información en términos de lo establecido en el presente Convenio, considerando dicha información como Secreto Industrial en términos de los artículos 82, 83, 85 y 86 de la Ley de la Propiedad Industrial. "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" señalarán la información no relacionada al estudio que estimen confidencial.

La obligación de confidencialidad tendrá una vigencia indefinida en términos de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público. No obstante lo anterior, las obligaciones de confidencialidad no se aplicarán a la siguiente Información:

- (1) Información que sea o se tome de conocimiento público por motivos no atribuibles a la Institución o al Investigador principal.
- (2) Información divulgada a la Institución y/o al Investigador principal por un tercero legitimado para divulgarla.
- (3) Información ya conocida por la Institución y/o el Investigador principal, como surge de sus registros escritos anteriores.
- (4) Información desarrollada de manera independiente sin el uso o beneficio de Información.
- (5) Información publicada por la Institución y/o el Investigador principal de conformidad con la Sección 6 de este Acuerdo.
- (6) Información que deba divulgarse a autoridades gubernamentales o por decreto de un tribunal competente, en tanto "PFIZER" reciba una notificación previa, y la Institución y/o el Investigador principal tomen todos los recaudos necesarios para limitar el alcance de la divulgación y cooperen con "PFIZER" en la limitación de la divulgación.



Al momento del cierre del centro del Estudio en la Institución tras la extinción o el vencimiento del plazo de este Acuerdo, la Institución, por cuenta exclusiva "PFIZER", deberá entregar inmediatamente "PFIZER", en nombre de "PFIZER", toda la Información confidencial y demás materiales no utilizados, como fármacos del Estudio, provistos o generados por la Institución en virtud de este Acuerdo. "PFIZER" puede solicitar a la Institución el desecho de los materiales no utilizados y documentación oficial que pruebe dicha destrucción.

VIGÉSIMA PRIMERA: PUBLICACIONES. "PFIZER" apoya el ejercicio de la libertad académica y exhorta al "INVESTIGADOR PRINCIPAL" a publicar los resultados del Estudio ya sea que los mismos sean o no favorables para el Producto de "PFIZER".

a. **Revisión Previa a la Publicación.** "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" brindará a "PFIZER" la oportunidad de revisar de manera prospectiva cualquier publicación propuesta, resumen u otro tipo de divulgación que reporte los resultados del Estudio (colectivamente, "Publicación") al menos 60 (sesenta) días antes de su presentación u otra forma de divulgación al público. "PFIZER" revisará la publicación propuesta para determinar si contiene Invenciones no protegidas relacionadas con el Producto de "PFIZER" (vea la Sección, Invenciones) y podrá proporcionar comentarios acerca del contenido. "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" considerará de buena fe cualesquiera comentarios de tal índole pero no está obligado a incorporar sugerencia alguna hecha por "PFIZER".

b. **Normas.** Para todas las Publicaciones, "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" se apegará a las normas éticas reconocidas concernientes a las publicaciones y a la autoría incluyendo los Requisitos Uniformes para Manuscritos Presentados Ante Revistas Biomédicas, <http://www.icmje.org/index.html#authorship>, establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

c. **Divulgación del Apoyo.** "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" divulgará el apoyo brindado por "PFIZER" para el Estudio en toda Publicación de los resultados del Estudio.

VIGÉSIMA SEGUNDA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS: Al concluir el Proyecto o Protocolo de Investigación, "PFIZER" proporcionará a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" la autorización para publicar los resultados de "EL PROTOCOLO" reconociendo el derecho de ambos.

a. En la medida que lo exijan los principios de PhRMA, el Investigador se compromete a entregar el Estudio para publicarlo en el lista de "www.clinicaltrials.gov".

b. Todos los datos o resultados que surjan del desarrollo de este Estudio se considerarán Información en los términos de la siguiente cláusula y no se utilizarán para beneficio del "INSTITUTO" o del "INVESTIGADOR PRINCIPAL". "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" acuerdan que "PFIZER" tendrá el derecho de primera publicación de los resultados del Estudio, la cual está prevista como una publicación conjunta multicéntrica de los resultados del Estudio, realizada



por "PFIZER" junto con los investigadores principales y las instituciones de todos los centros relevantes que aportan datos, análisis y comentarios. No obstante, tras la primera publicación, "EL INSTITUTO" y/o "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" podrán publicar datos o resultados del Estudio, en tanto "EL INSTITUTO" y/o "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" entreguen la publicación propuesta a "PFIZER" para que la lea, al menos, sesenta (60) días antes de la fecha de la publicación propuesta. "PFIZER" puede eliminar de la publicación propuesta cualquier información que se considere confidencial o exclusiva, salvo datos o resultados del Estudio. Sin embargo, si no se presenta una publicación multicéntrica al cabo de doce (12) meses del abandono o la conclusión del Estudio en todos los centros, o si "PFIZER" confirma que no habrá publicación multicéntrica del Estudio, "EL INSTITUTO" y/o "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" podrán publicar los resultados del Estudio, sujeto a los derechos de "PFIZER" establecidos en el presente Acuerdo. "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" acuerdan publicar material relacionado con el Estudio únicamente de conformidad con esta Cláusula.

VIGÉSIMA TERCERA. CONTROL, ASEGURAMIENTO Y AUDITORÍAS DE GARANTÍA DE CALIDAD: "PFIZER" conviene con "EL INSTITUTO" que bajo su responsabilidad designará al personal calificado, quien será responsable del control y aseguramiento de la calidad del Proyecto o Protocolo de Investigación, por lo que "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" facilitaran el acceso a toda información resultante de "EL PROTOCOLO", incluyendo todos los documentos que sirvieron de base como fuente original de la información, tales como expedientes clínicos, imágenes, reportes de laboratorio, etc.

"LOS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", serán informados que sus datos podrán ser revisados en cualquier momento por el personal designado por "PFIZER" y por las autoridades competentes, tanto nacionales como internacionales.

El anonimato de LOS PARTICIPANTES en "EL PROTOCOLO" será respetado de acuerdo a las normas de ética y a la legislación aplicable.

VIGÉSIMA CUARTA. GENERACIÓN Y TRANSMISIÓN DE DATOS CLÍNICOS: "LAS PARTES" convienen que "EL INVESTIGADOR" deberá de registrar y documentar en el expediente clínico, toda la información que sea transcrita al formato de reporte de caso, excepto aquella que "PFIZER" señale por escrito y que se encuentre en el plan de documentación de "EL PROTOCOLO". La información transcrita al formato de reporte de caso, deberá ser enviada al centro de acopio de datos, dentro de los tiempos estipulados por "PFIZER".

VIGÉSIMA QUINTA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS: "EL INSTITUTO" conviene con "PFIZER", que en caso de ocurrir omisiones, errores o ambigüedades en los datos clínicos transmitidos, "PFIZER" enviará a "EL INVESTIGADOR" un reporte de los datos que ameriten reevaluación o corrección. "EL INVESTIGADOR" atenderá y dará respuesta a este reporte en los tiempos estipulados por "PFIZER".

VIGÉSIMA SEXTA. TERMINACIÓN ANTICIPADA: En el supuesto de que alguna de "LAS PARTES" incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este



Convenio o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que cumpla deberá notificarle a efecto de que la Parte que incumple remedie o repare dicho incumplimiento en un plazo no mayor a 30 (treinta) días naturales, señalando los hechos y consideraciones que expliquen el supuesto incumplimiento. Si la Parte que incumple no aclara, rectifica o repara el supuesto incumplimiento en el plazo señalado, entonces la Parte que cumple podrá rescindir este Convenio sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.

Pfizer puede a su entera discreción extinguir el presente Convenio con o sin causa, previa notificación escrita al "INSTITUTO" y al "INVESTIGADOR PRINCIPAL" con una antelación de treinta (30) días.

"PFIZER" puede extinguir el presente Convenio de inmediato por cualquiera de las siguientes razones:

(1) Los datos o los resultados de las pruebas del Estudio justifican la interrupción del Estudio por cualquier motivo, incluso la seguridad y el bienestar de los sujetos del Estudio.

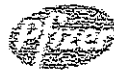
(2) "PFIZER" considera, a su entera discreción, que la Institución y el Investigador principal no inscribieron a un sujeto el Estudio en el plazo de seis (6) semanas posteriores a la fecha de la visita de inicio del centro de la Institución.

(3) "PFIZER" considera, a su entera discreción, que el Investigador principal no reclutó o inscribió una cantidad suficiente de sujetos para que participen en el Estudio, de modo que puedan cumplirse los requisitos estadísticos del Estudio.

(4) "PFIZER" considera, a su entera discreción, que la Institución o el Investigador principal violaron sustancialmente las cláusulas de este Acuerdo.

(5) "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" ya no puede (por cualquier motivo) desempeñarse como Investigador principal o se encuentra bajo investigación por posible exclusión, y las partes no pueden encontrar un sustituto que sea aceptable para ambas.

"EL INSTITUTO" o "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" pueden extinguir este Convenio, previa notificación escrita con una antelación de treinta (30) días, por violación sustancial de "PFIZER"; si dicha violación no se subsana en el transcurso de esos 30 días. **VIGÉSIMA SÉPTIMA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS:** "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" deberán reportar los eventos que de acuerdo a las Guías de la "International Conference of Harmonization (ICH)" y a las Buenas Prácticas Clínicas, así como a "EL PROTOCOLO", se consideren como eventos adversos, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto o Protocolo de Investigación. El reporte de estos eventos adversos serios, deberá realizarse en un lapso no mayor de 24:00 horas después de que "EL INVESTIGADOR" y/o "EL INSTITUTO" hayan tenido conocimiento del evento.



VIGÉSIMA OCTAVA. RESPONSABILIDAD LABORAL: "EL INVESTIGADOR" conviene con "PFIZER" que queda expresamente entendido, reconocido y convenido que cada una de "LAS PARTES" de este Convenio, son y serán los patrones de sus empleados que participen en "EL PROTOCOLO" y por lo tanto, cada una de "LAS PARTES" en forma independiente, son y serán las responsables con relación a su personal por el pago de los suéldos, prestaciones, contribuciones, indemnizaciones por despido u otras contribuciones, obligaciones pagaderas a sus respectivos empleados que sea resultado de sus actividades realizadas conforme al presente Convenio.

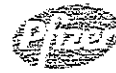
VIGÉSIMA NOVENA: REGISTRO DE PROYECTOS O PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES" acuerdan, autorizan y facultan a "EL INSTITUTO" para que lleve un registro público de los datos de los proyectos o protocolos de investigación, en el que se contendrá, entre otros datos, el nombre de "EL PROTOCOLO", los datos de los investigadores participantes y un resumen del Proyecto o Protocolo de Investigación; dicho registro no incluirá detalles metodológicos, ni resultados de "EL PROTOCOLO".

TRIGÉSIMA. INTEGRIDAD E INTERPRETACIÓN DEL CONVENIO: "LAS PARTES" convienen que los términos y condiciones de este Convenio y sus Anexos constituyen el acuerdo íntegro entre "LAS PARTES" y reemplaza todas las afirmaciones, declaraciones o acuerdos previos o contemporáneos, orales o escritos, celebrados entre "LAS PARTES" con respecto a la materia del presente documento, y ningún Convenio o Acuerdo reciente o subsiguiente podrá modificar o expandir el mismo o ser vinculante para "LAS PARTES", a menos que el mismo se realice por escrito y sea firmado por los representantes debidamente autorizados de "LAS PARTES". Está expresamente acordado por "LAS PARTES" que este documento y sus anexos, constituye el único Convenio entre "LAS PARTES" y que no existen otros Convenios o Acuerdos entre las mismas, de ningún tipo, naturaleza o descripción, expresos o implícitos, orales o de otra naturaleza que no se hubieran incorporado en el presente documento.

TRIGÉSIMA PRIMERA. PROHIBICIÓN PARA CESIÓN DE DERECHOS DEL CONVENIO: Ninguna de "LAS PARTES" podrá ceder el presente Convenio, sus derechos u obligaciones, total o parcialmente, salvo en caso de que cuente con el consentimiento previo y por escrito de las otras Partes.

TRIGÉSIMA SEGUNDA. CAUSAS DE TERMINACIÓN: "LAS PARTES" convienen que se podrá dar por terminado el presente Convenio en los siguientes supuestos:

- a). Que "LAS PARTES" lo acuerden por escrito;
- b). Que el plazo llegue a su término y "LAS PARTES" no renueven el presente Convenio por escrito antes de su vencimiento;
- c). Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio por un plazo mayor a 6 (seis) meses, para lo cual, "LAS



PARTES podrán estipular si se prorroga la vigencia en lo conducente, una vez que por caso fortuito o fuerza mayor haya concluido;

d). Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento;

e). Por haberse ejercido el presupuesto para los fines del objeto del presente Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento;

f). En el supuesto de que alguna de **"LAS PARTES"** incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este Convenio o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que ha cumplido deberá notificarle por escrito a la parte incumplida, para que repare su omisión en un plazo no mayor a 20 (veinte) días hábiles, a partir de haber sido notificada, señalando los hechos y consideraciones que expliquen la supuesta omisión y las acciones que aplicará para subsanar dicho incumplimiento.

Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo señalado, entonces la otra parte podrá exigir el cumplimiento forzoso o rescindir el presente Convenio sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.

TRIGÉSIMA TERCERA. PRINCIPIOS CONTRA EL SOBORNO Y CORRUPCIÓN:
"EL INSTITUTO" reconoce que las políticas corporativas de **"PFIZER"**, adoptadas por **"EL INSTITUTO"**, mismas que se encuentran en el **Anexo 1** del presente convenio, requieren que los negocios de **"PFIZER"** sean conducidos dentro de la letra y espíritu de la ley.

"EL INSTITUTO" conviene en realizar todas sus actividades en apego a los Principios Internacionales de Pfizer Contra el Soborno y Corrupción, por lo que durante la vigencia del Convenio y durante un término razonable siguiente a su vencimiento que no exceda de 3 (tres) años, **"EL INSTITUTO"** permitirá que los auditores internos y/o externos de **"PFIZER"**, previa notificación y en horas y días hábiles, puedan acceder a los libros, documentos, papeles y registros de **"EL INSTITUTO"** que se relacionen con las operaciones objeto del Convenio.

"EL INSTITUTO" se obliga a notificar a **"PFIZER"** sobre cualquier suceso o cambio de circunstancias que, durante la vigencia del Convenio, provocaría que la información incluida en el *Cuestionario de la Debida Diligencia de Terceros*, establecido como **Anexo 2** del presente Convenio, fuera incompleta, falsa o incorrecta.

"PFIZER" podrá dar por terminado el Convenio, de manera inmediata, mediante simple notificación por escrito y sin necesidad de declaración judicial alguna, en caso de que **"PFIZER"** tenga conocimiento de algún incumplimiento por parte de **"EL INSTITUTO"** respecto de sus obligaciones establecidas en la presente cláusula o la Declaración 1.8 anterior o cualesquiera otros términos del Convenio en relación con el cumplimiento de los Principios Internacionales de Pfizer contra el Soborno y la Corrupción que se acompañan al Convenio. En caso de que **"PFIZER"** dé por



terminado el Convenio conforme a lo estipulado en esta cláusula, "EL INSTITUTO" no podrá ejercer recurso alguno contra "PFIZER" en relación con la obtención de pagos adicionales, sin perjuicio de las actividades realizadas o contratos celebrados con terceros adicionales previa terminación, por los cuales, "EL INSTITUTO" será responsable por los daños y perjuicios o por las acciones y/o recursos legales que se ejerzan en su contra.

"EL INSTITUTO" se obliga, durante la vigencia del Convenio y durante 1 (un) año contado a partir de la terminación del mismo por cualquier causa, a mantener en paz y sacar a salvo a "PFIZER" respecto de toda clase de reclamaciones y demandas y a indemnizarla por toda clase de costos, gastos directos (incluyendo honorarios de abogado conforme a las condiciones de mercado), daños y perjuicios que resulten de cualquier incumplimiento de sus obligaciones derivadas de la presente cláusula.

TRIGÉSIMA CUARTA. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES: En caso de que derivado del objeto del presente Convenio "EL INVESTIGADOR" y/o "EL INSTITUTO" tengan bajo su responsabilidad el tratamiento de datos personales y/o sensibles de cualquier persona, "EL INVESTIGADOR" y/o "EL INSTITUTO" se obligan a cumplir con los requerimientos establecidos en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en manos de Particulares y su Reglamento vigentes en los Estados Unidos Mexicanos.

"EL INVESTIGADOR" y/o "EL INSTITUTO" se obligan, entre otras disposiciones, a proporcionar un aviso de privacidad a cualquier persona de la cual vaya a recabar o haya recabado datos personales y/o sensibles, dicho aviso de privacidad deberá contener cuando menos: i) la identidad y domicilio del responsable que los recaba; ii) la finalidad del tratamiento de datos; iii) las opciones y medios que el responsable ofrezca a los titulares para limitar el uso o divulgación de los datos; iv) los medios para ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición; v) las transferencias de datos que se efectúen; y vi) el procedimiento y medio por el cual el responsable comunicará a los titulares de cambios al aviso de privacidad.

TRIGÉSIMA QUINTA. FARMACOVIGILANCIA: "EL INSTITUTO" se obliga a informar a "PFIZER" sobre cualquier evento adverso del cual tengan conocimiento en un plazo que no excederá de 24 (veinticuatro horas) desde la fecha en que tuvieron conocimiento, de acuerdo a los términos y alcance previstos en el documento marcado como Anexo "K" que se adjunta al presente.

"PFIZER" se obliga a entrenar a un representante de "EL INSTITUTO", en temas de farmacovigilancia, programa de pacientes y políticas de "PFIZER", "EL INSTITUTO" a su vez entrenará a todas las personas asignadas al Contrato.

"PFIZER" en todo momento tendrá derecho a verificar que efectivamente se dieron estos entrenamientos, los cuales se deben de reforzar anualmente y otorgarse a cualquier nuevo integrante o nuevo ingreso.

19

CA

TRIGÉSIMA SEXTA. CUMPLIMIENTO A POLÍTICAS DE "PFIZER": "EL INSTITUTO" se obliga a dar cumplimiento con las políticas de "PFIZER" mencionadas en los Anexos "E" al "L" así como las relacionadas a los programas de pacientes, estas últimas, "PFIZER" se compromete a entregarlas a "EL INSTITUTO" en un plazo de 30 (treinta) días hábiles a partir de la fecha de firma del presente Contrato.

TRIGÉSIMA SÉPTIMA. ANEXOS: Forman parte del Convenio los siguientes anexos:

Anexo A: Licencia de autorización sanitaria de la investigación, se tramitará ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), en aquellos casos en que la ley lo establezca o cuando el caso lo requiera.

Anexo B: Protocolo de Investigación.

Anexo C: Uso de los Recursos.

Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes.

Anexo E: Principios Internacionales de Pfizer Contra el Soborno y la Corrupción.

Anexo F: Certificación del Empleado sobre el Cuestionario de Debida Diligencia para Operaciones Revisables con Terceros.

Anexo G: Principios Sociales Fundamentales.

Anexo H: NIP-PIGO.

Anexo I: Formato de Identificación de Solicitante, Receptor, Beneficiario(s) y Controlador(es).

Anexo J: Certificación del Colega Solicitante sobre la Debida Diligencia de Contratos Significativos de Servicios

Anexo K: Requisitos de Reporte de Seguridad para Productos de Pfizer

Anexo L: Certificación de Cumplimiento de Terceros, Consultores o Proveedores de Servicios

TRIGÉSIMA OCTAVA. DOMICILIOS: Todos los avisos y notificaciones que "LAS PARTES" deben darse en relación con el presente Convenio, se harán por escrito y se enviarán por correo certificado con acuse de recibo o por cualquier otro medio que asegure que el destinatario reciba dichas notificaciones. Para los efectos anteriores, "LAS PARTES" señalan como sus domicilios los siguientes:

Pfizer: Que Pfizer tiene su domicilio en la Avenida Paseo de la Reforma 505, Piso 37, Colonia Cuauhtémoc, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06500, México, D.F.

El Instituto: Que el Instituto tiene su domicilio en la calle de Vasco de



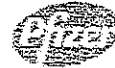
Quiroga No. 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan,
C.P. 14000, en México D.F.

El Investigador: Que el Investigador tiene su domicilio en la calle de Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14000, en México D.F.

TRIGÉSIMA NOVENA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA: Para la interpretación y cumplimiento de este Convenio, así como para todo aquello que no esté expresamente estipulado en el mismo, "LAS PARTES" se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales; por lo tanto renuncian al fuero que por razón de su domicilio presente o futuro, pudiere corresponderles.

[Hoja de firmas en la siguiente página]

21



Leído que fue el presente instrumento y enteradas "LAS PARTES" que intervienen en este acto sobre su alcance y contenido, lo firman y ratifican por cuadruplicado en la Ciudad de México, Distrito Federal el 14 de febrero de 2013.

POR EL INSTITUTO

DR. DAVID KERSHENOBICH
STALNIKOWITZ

POR PFIZER

DR. ALFREDO CHI CHAN

POR "EL INVESTIGADOR"

DR. JOSE ANTONIO NIÑO CRUZ

POR "EL RESPONSABLE DEL
PROYECTO"

DR. RUBEN DARIO ORRANTIA
GRADIN

Testigos

MARIO ALEJANDRO CASTELLANOS

DORA MARÍA ANGÉLICA OCAMPO

ESTA FOJA MARCADA CON EL NÚMERO 21 ES PARTE INTEGRANTE DEL CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, QUE CELEBRAN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", CON PFIZER S.A DE C.V. EN SU CALIDAD DE PATROCINADOR, CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR EL DR. JOSE ANTONIO NIÑO CRUZ, EN SU CALIDAD DE INVESTIGADOR.

México, D.F., a 14 de febrero de 2013



Anexo A: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

Licencia de autorización sanitaria de la investigación, se tramitará ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), en aquellos casos en que la ley lo establezca o cuando el caso lo requiera.

[Handwritten signature]

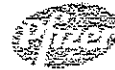
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

23
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



Anexo B: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

Protocolo de Investigación

**“EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE
IBUPROFENO SOLO O CON MISOPROSTOL SOBRE LA
TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR EN RECEPTORES DE
TRASPLANTE RENAL Y DONADORES RENALES”**

**PROTOCOLO DE ESTUDIO POR INICIATIVA DEL INVESTIGADOR
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN**

Investigador Principal:

Dr. Niño-Cruz José A

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga 15 Sección XVI Tlalpan, 01400, México D.F.

Tel. 54870900 ext 2524, 2506. Cel: 044 55 40 55 31 57

Email: janc1999@gmail.com

Co-Investigadores:

Dr. Correa-Rotter Ricardo

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga 15 Sección XVI Tlalpan, 01400, México D.F.

Tel. 54870900 ext 2505, 2506. Cel: 044 55 40 55 31 57

Email: correarotter@prodigy.net.mx



INDICE

	Página
Introducción	5
Planteamiento del problema.....	8
Justificación	9
Hipótesis	10
Objetivos	11
Población de estudio	12
Diseño del estudio	14
Metodología operacional / Laboratorios.....	17
Análisis Estadístico	24
Medidas de seguridad	25
Descripción de la Institución	29
Recolección y manejo de datos	29
Propiedad de la información y publicaciones	29
Requisitos administrativos	30
Referencia.....	31
Anexos	33

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

25
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



1. Introducción

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) son un grupo de medicamentos comúnmente utilizados en todo el mundo fundamentalmente por su potente acción analgésica y antiinflamatoria. Aunque la incidencia de complicaciones asociadas a su ingesta es relativamente baja, su amplia disponibilidad y fácil acceso, favorecen su consumo e incrementan el número absoluto de efectos colaterales.(1)

Una de las complicaciones más graves asociada al uso agudo o crónico de AINEs es la disfunción renal aguda.(2) Esta es particularmente frecuente en sujetos con factores de riesgo tales como edad avanzada, daño renal previo, insuficiencia cardíaca, entre otras. Los AINEs son responsables del 37% de casos con lesión renal aguda (LRA) asociada a fármacos y representa el 7% de todas las causas de LRA.(3)

El principal efecto farmacológico de los AINEs, es el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas (PGs). Las PG tienen diferentes efectos a nivel renal, entre ellos destacan la regulación de la absorción de agua y electrolitos, así como vasodilatación de la arteriola aferente.(4) Las PGs, principalmente PGE₂, PGI₂ y PGD₂, regulan positivamente la presión intra-glomerular y como consecuencia incrementan la tasa de filtración glomerular (TFG). (5)

Como fue referido anteriormente, existen factores de riesgo para el desarrollo de LRA asociada a AINEs, y entre ellos son relevantes la edad avanzada, deshidratación, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica (ERC).

Existen pocos estudios acerca del impacto del uso de AINEs en receptores de trasplante renal y en individuos con reducción de masa renal (nefrectomía por causas diversas). Rodríguez-Iturbe y cols observaron que la administración de indometacina a pacientes con trasplante renal durante tres días, se acompañó de una reducción de la TFG de aproximadamente 15% (aprox. 6 ml/min). Este efecto revirtió en la mayoría de pacientes dos semanas después. Un hallazgo inexplicable en este estudio fue que los pacientes que tenían mayores TFG fueron los que tuvieron mayores descensos de la TFG con el uso de indometacina. (6) Este hallazgo

26

se contraponen con lo observado en un estudio realizado por Stahl y cols, quienes demostraron que la dependencia de PGs se presentaba únicamente en condiciones de reducción de masa renal superior al 60%. (7) Estudios más recientes, han demostrado que el uso concomitante de AINEs y diuréticos incrementan más de diez veces el riesgo de desarrollar LRA. (8)

La explicación del porque la toxicidad de los AINEs se presenta con mayor frecuencia en estados de disminución del volumen circulante efectivo es debido a que, en estas condiciones, la TFG se mantiene con base en un incremento en la síntesis de agentes vasodilatadores, particularmente las PGs para equilibrar el efecto del incremento de angiotensina y otros agentes vasoconstrictores. En estados de euvolemia la síntesis de PG es insignificante y esto podría explicar la baja incidencia de LRA asociada a AINEs en pacientes adecuadamente hidratados.

En receptores de trasplante renal, teóricamente existe un estado de dependencia de PGs favorecido por una reducción de la masa renal funcional, que va frecuentemente acompañada de una reducción moderada de la TFG, si se compara con un individuo sano con dos riñones funcionales. Además, es bien conocido que el uso de ciclosporina A reduce la producción de PGs de manera directa y por lo tanto, causa una vasoconstricción en la arteriola aferente. Por lo anterior, los receptores de trasplante renal se consideran de alto riesgo para el desarrollo de LRA asociada a AINEs, sobre todo los pacientes con cierto grado de disfunción del injerto. El misoprostol es una prostaglandina E1 sintética, desarrollada para el tratamiento de úlcera péptica, pero también tiene otros usos obstétricos como: prevención de hemorragia post-parto, como inductor de trabajo de parto y propiedades abortivas. (9-10)

Wilkie y cols., han demostrado en sujetos sanos a quienes se administran AINEs, la adición de misoprostol por vía oral incrementa la TFG. (11) Además, en otros estudios se ha demostrado que la asociación entre AINEs y misoprostol no reduce las propiedades analgésicas ni anti-inflamatorias de los AINEs. (12-13)

27



Hasta el momento se desconoce si la administración de misoprostol puede tener un efecto en receptores de trasplante renal y donadores renales similar al observado en sujetos sanos.

2. Planteamiento del problema

El trasplante renal representa la mejor opción terapéutica en un porcentaje elevado de sujetos con ERC estadio 5 (K-DOQI). Los pacientes con trasplante renal exitoso, definido desde el punto de vista de la función renal como TFG estable y por arriba de 50 ml/min, con frecuencia se ven expuestos al uso de AINEs para el manejo del dolor y la inflamación de cualquier origen. Sin embargo, hay evidencias que sugieren que los receptores de trasplante renal podrían tener cierta dependencia a las PGs, principalmente en virtud de la disminución de la masa renal, en comparación con un sujeto sano con dos riñones funcionales y más aun, por el uso de inhibidores de calcineurina, fármacos utilizados casi universalmente en este tipo de enfermos. Por lo anterior nos hemos planteado las siguientes preguntas:

¿Cuánto cambia la TFG por el uso de ibuprofeno en sujetos con trasplante renal exitoso?

¿Cuánto cambia la TFG si utilizamos simultáneamente misoprostol e ibuprofeno en esta misma población?

3. Justificación

Los AINEs son ampliamente utilizados como medicamentos de primera línea para el manejo del dolor, inflamación y control de la fiebre de cualquier causa; su uso en pacientes con función renal normal se acompaña de pocos efectos sobre la hemodinámica renal, sin embargo, en pacientes con algún grado de disfunción renal, su uso induce una disminución de la TFG. Hay estudios en sujetos sanos que demuestran que la TFG puede incrementarse con el uso de una PG sintética (misoprostol). A la fecha, se desconoce si este efecto puede extenderse a receptores de trasplante renal o a sujetos con disminución de la masa renal funcional (donadores de riñón).

4. Hipótesis

El uso de ibuprofeno produce una caída aguda y discreta de la TFG en sujetos con trasplante renal o en donadores renales (estimada en alrededor de 5 ml/min): esta disminución es atenuada por el uso concomitante de misoprostol, y el beneficio es más evidente en receptores de trasplante renal en comparación a los donadores sanos.

5. Objetivos

Primario.

- Valorar el efecto del uso de ibuprofeno solo o ibuprofeno mas misoprostol sobre la TFG en receptores de trasplante renal y donadores de riñón

6. Población de estudio

Criterios de inclusión:

1. Pacientes receptores de trasplante renal (RTR) o donadores renales sanos (DS) con al menos 6 meses de seguimiento y con TFG mayor o igual a 50 ml/min/1.73 m² de S.C.
2. Pacientes entre 20 y 60 años de edad
3. Mujeres en edad fértil y con vida sexual activa deben tener una prueba de embarazo negativa y usar algún método anticonceptivo de uso médico aprobado (ej. ligadura de trompas, pastillas anticonceptivas, implante o métodos de barrera) durante al menos 3 meses.
4. Solamente se aceptarán sujetos normotensos o con hipertensión leve: 140-159 mm Hg (sistólica) y 90 a 99 mmHg (diastólica).
4. Cualquier medicamento adicional se mantendrá constante durante todo el estudio, en particular aquellos que pudieran tener una influencia sobre la TFG, como son los diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de Angiotensina II, entre otros.
5. Aceptación por escrito de su participación (consentimiento informado)

*Criterios de exclusión:*

1. Pacientes con cualquier grado de insuficiencia cardíaca según la NYHA.
2. Hipertensión moderada y severa.
3. Pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática
4. Edema de cualquier causa y en cualquier lugar.
5. Embarazo o lactancia
6. Enfermedad ácido-péptica
7. Hipersensibilidad a AINEs o misoprostol
8. Cualquier trastorno en el vaciamiento vesical
9. Asma no controlado
10. Defectos en la coagulación

Criterios de eliminación:

1. No completar por lo menos la primera fase del estudio
2. Reacción alérgica a ibuprofeno o misoprostol

7. Diseño del estudio

Tipo de estudio

Estudio clínico de diseño cruzado, aleatorizado y doble ciego.

Descripción del procedimiento

Los pacientes receptores de trasplante renal (RTR) y los donadores sanos (DS) se dividirán en dos grupos cada uno; al grupo 1 se les administrará 800 mg de ibuprofeno p.o. cada 8 horas (2400 mg al día) y 200 µcg de misoprostol p.o. cada 6 horas (800 mcg al día) y al grupo 2 se les administrará 800 mg de ibuprofeno p.o. cada 8 horas (2400 mg al día) y placebo. El

30



día cero por la mañana (8:00 a.m. a 12:00 pm) se medirá la TFG mediante un método radioisotópico con DTPA marcado con Tecnecio 99 y a las 14 h. se iniciará la administración de los fármacos durante tres días consecutivos (9 tomas de ibuprofeno y 12 tomas de misoprostol). El día de la última toma (8:00 a.m. del día 3) se les realizará nuevamente determinación de TFG por la misma metodología (la técnica se describe más adelante). Además de la medición de la TFG se hará un electrocardiograma y se determinarán niveles de creatinina y BUN, pruebas de función hepática (PFH), colesterol total (CT), triglicéridos (TGs), Na, K, Cl, Ca y P en suero los días 0 y 3.

Después, se llevará a cabo un periodo de lavado de al menos 2 semanas y los pacientes se cruzarán para recibir misoprostol o placebo según corresponda. Nuevamente se repetirán los mismos procedimientos de la primera fase.

Se ha establecido este periodo de tiempo (periodo de lavado) para depurar cualquier posible efecto de los medicamentos administrados sobre la función renal. Para esto, deben haber pasado al menos 5 vidas medias de los medicamentos.

A lo largo del estudio, los receptores de trasplante renal continuarán recibiendo el tratamiento médico establecido previo a su participación en el estudio y no se modificarán medicamentos o dosis para no alterar los resultados del mismo, excepto hasta el final del procedimiento para evitar el riesgo de hipoglucemia asociado al ayuno.

Tamaño de la muestra

Se utilizó una fórmula para diferencia de medias de grupos relacionados. En un estudio previo con 20 pacientes RTR, Rodríguez-Iturbé et al. Observaron un descenso en la TFG de $15 \pm 3.1\%$ (aprox. $6.74 \pm 2.1 \text{ ml/min}$) cuando se les administró indometacina durante 3 días. Decidimos tomar una diferencia más conservadora de $3.0 \pm 2.1 \text{ ml/min}$, con un nivel de confianza del 95% y un poder del 90% nos da un tamaño de muestra de 17 pacientes por grupo, que elevaremos a 20; es decir, 40 pacientes en total.

31



Mecanismo de asignación del tratamiento

Los RTR y los DS serán asignados al grupo de tratamiento de manera aleatoria simple en grupos de 4. El tratamiento será doble ciego y los códigos se abrirán al final del estudio. Si es requerido, los códigos se abrirán por razones de seguridad.

Grupos de tratamiento

1. Receptores de trasplante renal que recibirán ibuprofeno con misoprostol.
2. Receptores de trasplante renal que recibirán ibuprofeno y placebo.
3. Donadores de riñón que recibirán ibuprofeno con misoprostol.
4. Donadores de riñón que recibirán ibuprofeno y placebo.

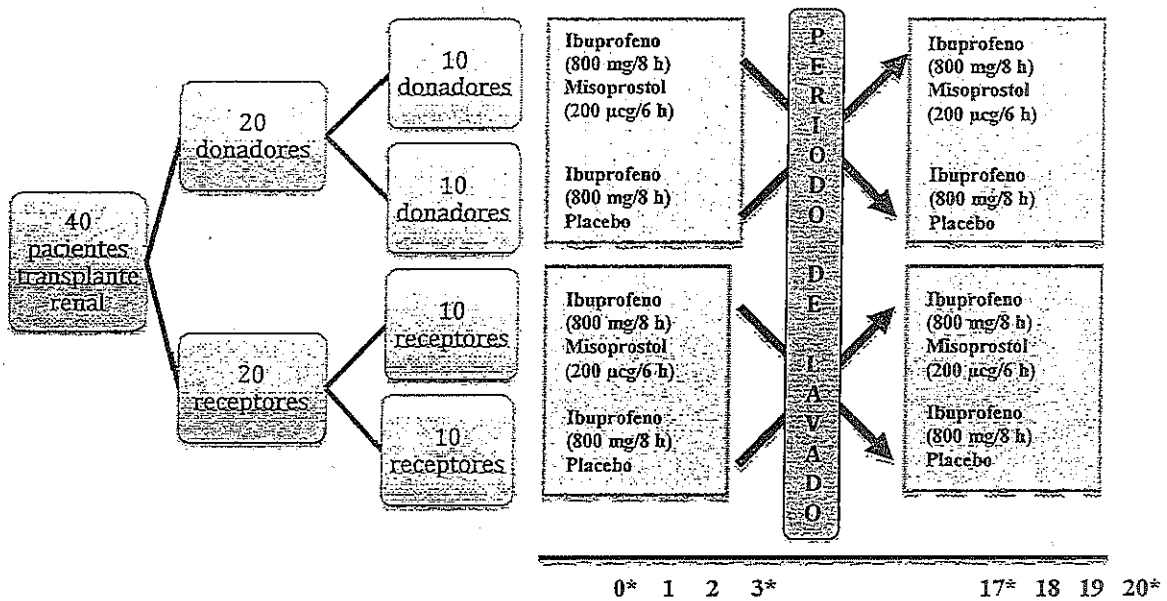
32



Duración del estudio y seguimiento individual

Se reclutarán participantes durante 6 meses consecutivos. La duración del estudio para cada sujeto será de al menos 4 semanas y una visita final 4 semanas después de la última ingesta de medicamento. Planeamos contar con 6 meses adicionales para la recopilación de resultados, análisis de datos y preparación del manuscrito. Se estima que la duración total del estudio sea de 12 meses.

Diseño esquemático del protocolo



* Días (TFG, Cr S, BUN, albúmina, PFH, electrolitos séricos, colesterol, triglicéridos, ECG)

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

8. Metodología Operacional / Laboratorios

Variables principales:

TFG medida por DTPA-Tc99

Estudios de laboratorio en sangre o suero: Creatinina sérica (Cr S), nitrógeno ureico en sangre (BUN), glucosa, Na, K, Cl, CO₂ total, Ca y P, Pruebas de función hepática

Biometría hemática (BH)

ECG de 12 derivaciones

Exploración física

Efectos adversos

Descripción de la medición de TFG

Preparación

El día del estudio el paciente acudirá en ayuno y deberá ingerir aproximadamente un litro de agua una hora previa a la cita (10-20 ml/kg), esto con la finalidad de garantizar una diuresis adecuada (2-3 ml/min) y no retrasar el estudio. Se interrogará al paciente sobre embarazo o lactancia, insuficiencia cardíaca congestiva o edema refractario de cualquier parte del cuerpo que contraindique la ingesta de grandes cantidades de líquido. En mujeres en edad fértil se practicará una determinación de gonadotropina coriónica para descartar embarazo.

Procedimiento:

1. Se le proporcionará al paciente una bata y se le instalará en un cuarto, sólo retirándose la ropa de la cintura para abajo
2. Se tomarán signos vitales, peso y talla
3. Se canalizarán ambos brazos del paciente; en el izquierdo se administrará el radio-fármaco (DTPA-Tc99) y en el derecho se colocará un acceso IV para la obtención de muestras sanguíneas. Previo al procedimiento, se obtendrán muestras basales de orina y sangre.
4. El acceso colocado en el lado derecho deberá ser permeabilizado con 1 ml de solución con heparina (10 ml de agua pura más 1000 UI de heparina)



INCMN/109/8/EE/057/12

5. Se quitará la envoltura de todo el material que se va a ocupar y se colocará en un campo estéril, ya que una vez iniciado el estudio toda la basura se colocará en una bolsa roja y al finalizar se desechará apropiadamente.

6. La dosis total del radio-fármaco se dividirá en un bolo inicial seguido de una infusión continua que será controlada mediante una bomba de infusión automatizada. Se extraerá el radio-fármaco de la alícuota y se diluirá en agua pura (10 ml). Se administrará un bolo inicial (3 ml [150 μ Ci]) de la solución. Consideraremos este momento como tiempo cero. Se mezclará el volumen restante de la solución (7 ml [350 μ Ci]) en solución salina de 100 ml dejando la infusión a 20 ml/hr.

7. Con la finalidad de alcanzar equilibrio en los niveles plasmáticos del radio-fármaco, los pacientes tendrán un periodo inicial de 45 minutos tras el cual deberán vaciar la vejiga completamente. A partir de este momento se tomarán muestras sanguíneas de 5 ml en el brazo derecho, con un intervalo de 30 minutos entre cada una. Las muestras deberán ser tomadas en tubos de vidrio vacíos de 5 ml sin ningún otro componente dentro.

8. De igual forma la orina se coleccionará y cuantificará cada 30 minutos a partir de este periodo, almacenando una alícuota de cada muestra en tubos secos. Dado que es impredecible saber si el paciente será capaz de orinar en la hora exacta programada, la muestra sanguínea se tomará inmediatamente después de haber obtenido la muestra urinaria.

9. Previo a la toma de las muestras sanguíneas se deberá "purgar" el acceso IV obteniendo de 1 ml de sangre. Posterior a la toma de muestras sanguíneas se deberá permeabilizar el acceso IV con 1 ml de solución heparinizada. En la mayoría de los casos, 3 periodos de 30 minutos serán suficientes para determinar la TFG.

Conforme se tomen las muestras, deberán ser etiquetadas debidamente para evitar confusión, señalando: nombre, fecha, número de muestra y hora. Al terminar de tomar la última muestra, se retirarán los accesos vasculares transitorios al paciente de ambos brazos. Se tomarán de nuevo los signos vitales.

35



10. Con el fin de comprobar que los pacientes se toman los medicamentos, documentaremos la distribución de éstos (a quién se les da el medicamento y en qué cantidad). Se les pedirá a los pacientes tomar nota de la fecha en el primer y último día en que tomen los medicamentos del estudio y llevar un diario de toma de los medicamentos. Al inicio se les dará un frasco con las pastillas correspondientes y se les pedirá regresarlos el día de su última cita, para efectuar conteo de los fármacos. Se calculará el cumplimiento en la toma de los medicamentos dividiendo la cantidad de medicamento ingerida entre la cantidad de medicamento que se debió haber ingerido y multiplicando este valor por 100.

Por ejemplo, un paciente toma la primera pastilla el 1 de Febrero a las 14:00 h y la última el 4 de Febrero a las 08:00 h. Se le dieron 21 pastillas y se le indicaron 7 por día (se les dará un horario impreso para aclarar como era la toma de medicamentos). El paciente regresa 2 pastillas en la última visita. Del 1 al 4 de Febrero transcurrieron 3 días entre una visita y otra. 3 veces 7 equivale a 21. Si el paciente regresó 2 pastillas $21 - 2 = 19$. El cumplimiento del paciente es de $(19 / 21) \times 100 = 90.47\%$.

Si se pierde alguna pastilla, se deberá dar una explicación a esta discrepancia.

Eventos Adversos

El reporte de eventos adversos espontáneos se registrará en el formulario de reporte de casos (FRC), el cual será redactado en cada visita. Antes de la administración de los medicamentos correspondientes estos eventos se registrarán como "eventos adversos pre-existentes" y tras la primera toma de los medicamentos del estudio (en la visita 3) se registrarán como "eventos adversos". Cualquier clase de evento adverso ocurrido hasta 28 días tras la última toma de medicamentos se considerará potencialmente relacionado a éstos y se reportará. El reporte de Eventos Adversos Graves (EAG) se explica más adelante. Puede consultar el apartado de medidas de seguridad para obtener más información.

Cálculos:

- 1.- Una alícuota de 1 mililitro de plasma y orina de cada una de las muestras deberán ser sometidas a conteo en una cámara de rayos gamma.
- 2.- Los resultados deberán ser corregidos para la actividad de base.
- 3.- TFG deberá ser calculada mediante la siguiente fórmula: $TFG = UV/P$ en la cual:
TFG = Tasa de Filtrado Glomerular (ml/min)
U = Concentración urinaria de radioactividad (cuantas netas/ml/min)
V = Flujo urinario (ml/min)
P = Concentración plasmática de radioactividad (cuantas netas/ml/min)
- 4.- Se obtendrá el promedio de la TFG en los tres periodos colectados y será ajustado a la superficie corporal (1.73 m^2) mediante el método habitual
- 5.- El resultado final corresponderá al filtrado glomerular

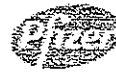
Mediciones de Laboratorio

Las mediciones de CrS, BUN, glucosa sérica, Na, K, Cl, CO_2 total, Ca, P séricos, BH y pruebas de función hepática se realizarán usando técnicas de laboratorio de rutina. Estos indicadores se medirán al escrutinio, basales (justo previo a la toma de medicamentos en las 2 fases del estudio) y al final de las 2 fases del estudio. La interpretación de los resultados se imprimirá junto con los laboratorios. Los hallazgos que se consideren clínicamente significativos se informaran como efectos adversos.

ECG

Se tomará un ECG en reposo de 12 derivaciones estándar en posición supina durante las visitas 1, 2, 3 y 4. Se medirán las variables que se presentan en la Tabla 1 y se describirá la presencia de anomalías usando la lista ubicada en el formulario de informe de caso. El intervalo QT corregido (segundos) se calculará utilizando las fórmulas de Bazett y Fridericia.

37

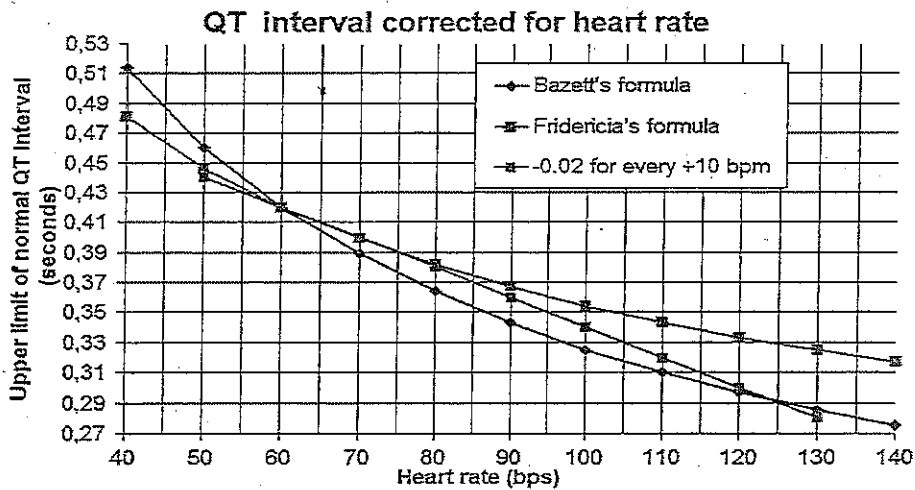


(Fig. 1).

Tabla 1

Tiempos De Conducción	Frecuencia Cardiaca (lpm)
	Intervalo PQ / PR (segundos)
	Intervalo RR (segundos)
	Intervalo QRS (segundos)
	Intervalo QT (segundos)
Morfología	Ritmo
	Eje
	Onda P (Si aplica)
	Complejo QRS
	Intervalo ST
	Onda T

FIG 1



Se debe anexar al archivo clínico como mínimo un trazo de 3 ciclos cardiacos por derivación

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



de las impresiones obtenidas en el ECG. En todos los registros de ECG obtenidos se deberá indicar número de registro e iniciales del paciente, hora y fecha del trazo, así como la velocidad de trazo (50 mm/seg).

Exploración Física

Se realizará en todas las visitas de acuerdo al contenido de la tabla 2. Se obtendrá el peso en todas las visitas y la estatura únicamente en la 1er visita.

Para la exploración física inicial (antes de la exploración de los fármacos del estudio) cualquier hallazgo clínicamente relevante deberá registrarse en el formato de historia clínica (si el hallazgo es atribuible al pasado) o en el formulario de reporte de caso (si el hallazgo está ocurriendo en el presente, justo antes de la administración de medicamentos).

Tabla 2

Evaluar En Todas Las Visitas	Cabeza y cuello (Cráneo, cara, ojos, nariz, boca, oído)
	Tórax / Aparatos cardiovascular & respiratorio
	Abdomen
	Extremidades / Músculo – esquelético
	Piel y anexos
	Neurológico / Psiquiátrico
	Hematopoyético / Linfático
Otros	

Uso concomitante de medicamentos

En cada visita se hará un registro de los medicamentos concomitantes que toma el paciente, además de los medicamentos administrados por parte del estudio, y serán documentados.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

39
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



9. Análisis estadístico

Los resultados serán recolectados, presentados y analizados utilizando un nivel de significancia de 0.05 y un nivel alto de significancia de 0.01, un valor de $p < 0.05$ se considerará significativo. Los datos cuantitativos se reportarán como media y desviación estándar, mientras que los datos cualitativos se reportarán por distribución de frecuencias. Para comparación intra-grupo de proporciones basal y tras 4 semanas de seguimiento utilizaremos X^2 de McNemar. Usaremos X^2 de Pearson con corrección de Yates o Prueba exacta de Fisher en datos cualitativos para determinar significancia o diferencias entre los valores de frecuencias de las variables de estudio para comparar al ingreso y a las 4 semanas de seguimiento. Usaremos la prueba T pareada en datos cuantitativos para determinar significancia o diferencias entre las medias de las variables de estudio para comparación intra-grupo al ingreso y a las 4 semanas de seguimiento. Usaremos U de Mann Whitney para comparar variables entre diferentes grupos de pacientes. Los resultados tras comparar la correlación entre dos variables continuas se indicaran por el coeficiente de correlación (r) usando análisis de correlación.



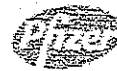
10. Medidas de seguridad

La seguridad será evaluada a través de la medición de los signos vitales, exploración física, pruebas de laboratorio, datos del ECG de 12 derivaciones, datos de eventos adversos y registro de los medicamentos concomitantes. Los eventos adversos serán clasificados según el Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (Medical Dictionary for Regulatory Activities o MedDRA) y según su intensidad en: Leve, moderado, grave y riesgo de muerte. Los datos de seguridad se expresarán como estadística descriptiva. Se usará el diccionario de sinónimos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para clasificar a los medicamentos concomitantes en una mayor categoría terapéutica. Cada evento adverso se organizará según la clasificación por órganos y sistemas descrita en el MedDRA.

El investigador principal deberá reportar cualquier Evento Adverso Grave (EAG) que ocurra en cualquier participante del estudio asignado a recibir algún producto de Pfizer dentro de las 24 horas posteriores a la observación del evento (de inmediato si es potencialmente letal) (ver definición abajo). Este reporte se hará utilizando una forma de reporte de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM), una forma del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (COICM), una forma de Evento Adverso Grave en Investigación Iniciada por Investigador, la forma descrita en la portada del fax de eventos adversos a reportar otorgada por Pfizer o en cualquier otra forma aprobada por Pfizer para el reporte de Eventos Adversos Graves. Los EAGs deberán ser reportados tan pronto como sean identificados (según la definición) aunque la información completa no esté aún disponible.

Definición de EAG

El EAG es cualquier evento adverso, sin importar la causa, que ponga en peligro la vida o que culmine en cualquiera de los siguientes resultados: muerte, hospitalización o prolongación de una hospitalización previa; discapacidad persistente o significativa; anomalías congénitas o defectos al nacimiento. Cualquier otro evento que, a criterio del investigador principal, pueda



poner en peligro al paciente o pueda requerir intervención médica o quirúrgica para prevenir cualquiera de los desenlaces ya mencionados anteriormente también se considera un EAG.

Un procedimiento médico o quirúrgico electivo no se considera un EAG.

Queda específicamente excluido de la definición de EAG cualquier evento que, a criterio del investigador principal, represente la progresión de la enfermedad bajo estudio, a menos que culmine en muerte dentro del período establecido para reportar EAGs.

Exposición durante el embarazo o la lactancia / Falta de efecto.

A pesar de que probablemente no haya un EAG asociado, la exposición a los productos de Pfizer durante el embarazo o la lactancia, así como la falta de efecto de alguno de los productos de Pfizer también son de notificación obligatoria, como se explica en el material de capacitación otorgado por Pfizer. En este acuerdo, se entiende que un EAG incluye la exposición durante el embarazo o la lactancia y la falta de efecto.

Período de Informe de EAGs. Los EAGs sujetos a esta disposición son aquellos que ocurran tras la primera dosis de un producto de Pfizer hasta 28 días después de haber descontinuado de este producto.

Información sobre seguimiento. La institución ayudará a Pfizer a investigar cualquier EAG y brindará información sobre el seguimiento de algún paciente si le es razonablemente solicitada por Pfizer.

Informes reglamentarios. Reportar un EAG a Pfizer no exime a la institución de la responsabilidad de informar a las autoridades reguladoras correspondientes, según sea necesario.

Entrenamiento otorgado por Pfizer

Pfizer elaborará material de entrenamiento disponible que contiene información sobre los requisitos para reportar EAGs en estudios de investigación iniciados por investigadores. El investigador principal debe revisar este material y compartirlo con el personal involucrado en el reporte de EAGs.

Indicaciones de uso y Riesgos asociados a Ibuprofeno y misoprostol**El misoprostol o CYTOTEC®**

Indicaciones: 1. coadministración con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) para el tratamiento y la prevención de las úlceras gástricas y duodenales, lesiones hemorrágicas y erosiones causadas por los AINEs. (Se ha demostrado que el misoprostol (CYTOTEC®) reduce las complicaciones gastrointestinales graves en pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-inflamatorios no esteroideos). 2. Tratamiento de las úlceras duodenales y gástricas activas. 3. Tratamiento de la gastroduodenitis erosiva asociada con la úlcera péptica.

Contraindicaciones: El misoprostol (CYTOTEC®) no debe administrarse durante el embarazo porque induce contracciones uterinas y, por tanto, tiene un potencial abortivo. No debe administrarse en personas con hipersensibilidad conocida al misoprostol u otras prostaglandinas. **Reacciones Secundarias:** En más de 15,000 pacientes reclutados en estudios clínicos y numerosos sujetos que recibieron por lo menos una dosis de misoprostol (CYTOTEC®), las reacciones adversas afectaron principalmente el aparato gastrointestinal. Las reacciones adversas con una incidencia mayor a 1% fueron las siguientes: diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, dispepsia, cefalea, vómito, estreñimiento y mareo. Las reacciones adversas señaladas durante la experiencia posterior a la introducción del producto en el mercado son similares a las que se observaron durante los estudios clínicos. La diarrea y el dolor abdominal dependieron de la dosis, aparecieron generalmente al principio del tratamiento y normalmente fueron auto limitantes.

El Ibuprofeno o MOTRIN®

Indicaciones: Dolor, inflamación y artritis. **Contraindicaciones:** En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco o en pacientes con la tríada de la aspirina (asma bronquial, rinitis, intolerancia a la aspirina), úlcera gastroduodenal activa, pacientes con alteración de coagulación, pacientes con tratamiento anticoagulante y en pacientes con dengue activo. **Reacciones Adversas:** Reacciones de anafilaxis y anafilactoides. Sistema

cardiovascular: edema, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva en los pacientes con la función cardíaca limitada, tensión arterial elevada, palpitaciones, retención de líquidos. Sistema digestivo: náuseas, dolor epigástrico, pirosis, diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos, indigestión, estreñimiento, calambres abdominales o dolor, llenura de tracto GI (timpanismo y flatulencia), apetito disminuido, úlcera gástrica o duodenal con sangramiento y/o perforación, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, melena, gastritis, duodenitis, esofagitis, hematemesis, inflamación del intestino delgado o grueso, síndrome hepato-renal, necrosis hepática, falla hepática, hepatitis, ictericia, pruebas hepáticas anormales. Sistema hematológico: neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hematólogica, trombocitopenia con o sin púrpura, eosinofilia, disminución en la hemoglobina y hematocrito, pancitopenia. Sistema nervioso: vértigo, dolor de cabeza, nerviosismo, depresión, insomnio, confusión, labilidad emocional, somnolencia, convulsiones, meningitis aséptica con fiebre y coma. Respiratorias: broncospasmo, disnea. Piel: erupción, prurito, erupciones vesiculobulosas, urticaria, eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, alopecia, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de fotosensibilidad. Sentidos especiales: tinitus, pérdida de la audición, ambliopía. Sistema urogenital: falla renal aguda, necrosis papilar renal, necrosis tubular, glomerulitis, depuración de creatinina disminuida, poliuria, azotemia, cistitis, hematuria. Ojos secos y habla con voz hueca, úlcera gingival y rinitis. **Advertencias:** Se ha reportado toxicidad gastrointestinal seria como inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado o grueso, en los pacientes que reciben ibuprofeno. Incluso reacciones anafilactoides pueden ocurrir en los pacientes sin la exposición previa al ibuprofeno.

Descripción de la Institución

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) es uno de los Institutos de Salud en México afiliado a la Secretaría de Salud. Su enfoque es dar consulta



enfermedades que no pueden ser resueltas en otras instituciones médicas y, específicamente, se especializa en pacientes con problemas complejos de medicina interna. Alrededor de 135 000 sujetos son vistos cada año en nuestro Instituto, y hay en promedio de 215 000 consultas por año. En los últimos 20 años, más de 1000 pacientes han sido trasplantados (trasplante renal), de los cuales al menos 300 permanecen como pacientes activos en consulta nefrológica.

11. Recolección y manejo de datos

Captura de datos

Usaremos una aplicación informática para ingresar los datos en una base de datos especialmente diseñada para el estudio. La información ingresada será asegurada. Haremos uso de material impreso para facilitar la recolección y el registro de los datos en cada una de las visitas de los participantes. Los datos habrán de introducirse lo antes posible tras completar la evaluación de cada paciente. Los médicos a cargo del estudio podrán ingresar datos personales (sólo el nombre completo del paciente y el número de registro) en la base de datos. Tras su ingreso al estudio, al paciente le será asignado un número de identificación. Con el fin de mantener la confidencialidad del paciente todos los informes o notas que hagan referencia a éste, lo identificarán a partir del número asignado. Toda la información se manejará de acuerdo a las normas internacionales de protección de datos.

12. Propiedad de la información y publicaciones

Toda la información incluida en el estudio es privilegiada y confidencial. Se prevé que los resultados obtenidos se presenten en congresos médicos y se publiquen en revistas médicas o científicas. Nuestro objetivo es presentar los resultados preliminares en la reunión anual de la Sociedad Americana de Nefrología (American Society of Nephrology / ASN) 2013. Los datos recopilados son propiedad de los médicos involucrados en el estudio y a partir de ellos saldrá alguna publicación, en cumplimiento con el establecido con Pfizer. La información



obtenida podrá mostrarse a las autoridades reguladoras, otros investigadores u otras partes interesadas identificadas por Pfizer.

13. Requisitos administrativos

Buenas Prácticas Clínicas: Este estudio se llevará a cabo conforme a los principios de la Conferencia Internacional de Armonización (CIA) para las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y las condiciones de reglamentación correspondientes. El comité de ética habrá de revisar la documentación correspondiente del estudio, con el fin de proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes. El investigador deberá entregar al comité de ética el protocolo y el consentimiento informado, así como cualquier posterior modificación de éstos, para su aprobación.

Información para el paciente y consentimiento informado: Tras haber explicado detalladamente al paciente de que trata el estudio se debe obtener un consentimiento informado por escrito previo a su participación en el estudio. El contenido de el consentimiento, así como el método empleado para obtenerlo y documentarlo irán acorde a los lineamientos de la CIA-BPC y las condiciones de reglamentación pertinentes.

Retención de registros: Para facilitar una posible evaluación de seguimiento o alguna auditoría por parte de autoridades reguladoras conservaremos todos los registros, todos los consentimientos informados originales y cualquier fuente de información relacionada al estudio durante 15 años conforme las normas internacionales.

14. Referencias

1. Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. Am J Kidney Dis. 1996 Jul;28(1 Suppl 1):S56-62.
2. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. Am J Med. 2007 Mar;120(3):280 e1-7.
3. Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B. Analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drug-associated acute renal failure: a prospective collaborative study. Clin Nephrol. 1986 Jun;25(6):275-81.



4. Farquhar WB, Morgan AL, Zambraski EJ, Kenney WL. Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in the stressed kidney. *J Appl Physiol.* 1999 Feb;86(2):598-604.
5. House AA, Silva Oliveira S, Ronco C. Anti-inflammatory drugs and the kidney. *Int J Artif Organs.* 2007 Dec;30(12):1042-6.
6. Marin C, Herrera J, Manzanares J, Rodriguez-Iturbe B. Effect of prostaglandin synthesis inhibition on glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 1992 Dec;38(6):329-33.
7. Stahl RA, Kudelka S, Paravicini M, Schollmeyer P. Prostaglandin and thromboxane formation in glomeruli from rats with reduced renal mass. *Nephron.* 1986;42(3):252-7.
8. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1994 Dec 22;331(25):1675-9.
9. Bellad M, Tara D, Ganachari M et al. Prevention of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol or oxytocin: a double-blind randomised controlled trial. *BJOG.* 2012 Jul;119(8):975-86
10. Sheldon WR, Blum J, Durocher J, Winikoff B. Misoprostol for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012 Feb;21(2):235-50.
11. Wilkie ME, Davies GR, Marsh FP, Rampton DS. Effects of indomethacin and misoprostol on renal function in healthy volunteers. *Clin Nephrol.* 1992 Dec;38(6):334-7.
12. Plosker GL, Lamb HM. Diclofenac/misoprostol. Pharmacoeconomic implications of therapy. *Pharmacoeconomics.* 1999 Jul;16(1):85-98.
13. Sayar K, Melli M. Effect of combination of misoprostol and indomethacin on eicosanoid production in carrageenan-induced air pouch inflammation in rats. *Eur J Pharmacol.* 1999 Mar 26;369(3):365-71.



15. Anexos

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

**“EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE IBUPROFENO Y MISOPROSTOL SOBRE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR EN RECEPTORES Y DONADORES RENALES”
(6 DE AGOSTO DE 2012, VERSION 2)**

Investigador principal: DR. JOSE ANTONIO NIÑO CRUZ

Dirección del investigador: Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral; Vasco de Quiroga No 15 colonia sección 16, Tlalpan DF CP: 14000

Teléfono de contacto del Investigador: 54870900 Ext-2506 y 2524 Celular (emergencias): 04455 4055 3157

Investigadores participantes: Dr. Ricardo Corre Rotter; Dr. Efrén A. Chávez Morales

Nombre del patrocinador del estudio: Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del INCMNSZ

Dirección del patrocinador: Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral; Vasco de Quiroga No 15 colonia sección 16, Tlalpan DF CP: 14000

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Versión 2, 6 de agosto de 2012

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr.(a)

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Investigar la utilidad del misoprostol para proteger la función renal del potencial daño asociado por la administración de anti-inflamatorios no esteroideos, en este caso Ibuprofeno.

48

La duración del estudio es: de un año.

El número aproximado de participantes será: 20 receptores y 20 donadores renales. Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: Es receptor o donador de un riñón desde hace más de 6 meses y en sus últimos estudios en el instituto tiene niveles normales de creatinina sérica.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

El tratamiento que será evaluado es: Misoprostol.

Será comparado contra: placebo.

Su probabilidad para ser asignado a uno de los grupos antes mencionado es: Por ser un estudio cruzado, usted recibirá tanto el fármaco en estudio como placebo.

Su participación en el estudio consiste en: Acudir a 5 visitas en la unidad metabólica, la primera para informarle acerca de su participación en el estudio y verificar que cumple con los criterios de selección establecidos, esta visita tendrá una duración de aproximadamente 1 hora; las siguientes 4 visitas serán para realizar la medición directa de la filtración glomerular con un radiofármaco y en ella deberá responder un cuestionario sencillo y deberá permanecer aproximadamente 4 horas en el instituto. En todas las visitas deberá asistir en ayuno de sólidos y en las visitas 2ª a 5ª, además deberá ingerir 1000 ml de agua en la hora previa a su cita. En las visitas 3 y 5 se le solicitará la devolución de los medicamentos proporcionados en la visita anterior y se le aplicará un pequeño cuestionario para evaluar potenciales efectos adversos de los medicamentos de estudio.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de: 4 determinaciones de filtración glomerular para lo cual se le canalizaran ambos brazos (similar a la aplicación de suero intravenoso) y se tomaran 4 muestras de sangre de 5 ml c/u y se cuantificará la orina en las mismas ocasiones.

Las intervenciones propuestas que experimentales son: La administración de misoprostol además del anti-inflamatorio.


Las intervenciones incluidas en el estudio que son parte de su tratamiento estándar son: Únicamente administrar el anti-inflamatorio sin misoprostol.

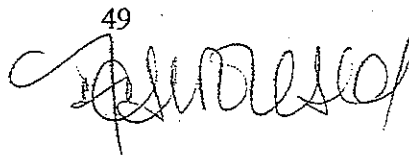
Las responsabilidades de los participantes incluyen:

1. Notificar todos los cambios en sus medicamentos habituales.
2. Avisar al investigador cualquier síntoma o signo que suceda durante el periodo de estudio independientemente de su relación con los medicamentos estudiados.
3. Acudir a sus citas en los días y horarios programados.
4. Ingerir los medicamentos en la forma y dosis prescrita por los investigadores.

RIESGOS E INCONVENIENTES

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado



49




para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

No existe riesgo de ningún tipo en la obtención de la muestra de orina.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

Los medicamentos que serán utilizados en el presente estudio son: **Ibuprofeno** y **misoprostol**.

El **Ibuprofeno** es un medicamento que se utiliza para combatir el dolor, la fiebre y la inflamación. Actúa bloqueando la producción de prostaglandinas, las cuales son indispensables para la generación de fiebre, inflamación y dolor. Estas prostaglandinas también participan en la regulación del flujo sanguíneo renal, es decir, aumentan la cantidad de sangre que llega a su riñón, sobre todo en sujetos con función renal por debajo del 40%. En sujetos con función renal por arriba del 50% (como es el caso de usted) las prostaglandinas generalmente no son determinantes para mantener un flujo suficiente de sangre hacia su riñón y por lo tanto su uso se considera seguro en este grado de función renal. Sin embargo, aún así puede presentarse un descenso en la función renal que no es detectable con los métodos habituales y que revierte al suspender el fármaco, es este efecto el que buscamos abolir con el uso de prostaglandinas exógenas (misoprostol). Los principales efectos colaterales del Ibuprofeno incluyen: Mareo, náusea, vómito, cefalea, dolor abdominal urente y en raras ocasiones insuficiencia renal aguda y úlceras gástricas.

El **misoprostol** es una prostaglandina sintética de administración oral, que ha demostrado reducir los efectos colaterales de los anti-inflamatorios sobre la mucosa gástrica y con ello reduce la formación de úlceras a ese nivel, es por ello que deseamos conocer si este efecto puede presentarse también a nivel renal. Existen estudios que demuestran que la administración concomitante con misoprostol, no disminuye los efectos terapéuticos de los anti-inflamatorios. Es muy importante conocer que el uso de misoprostol en mujeres embarazadas es **abortivo** y por lo tanto si usted esta embarazada o tiene alto riesgo de estarlo deberá informar al médico responsable del estudio y usted **NO** podrá participar. Si usted es mujer en edad fértil se deberá someter a una prueba de embarazo previo al estudio para garantizar que usted no esta embarazada.

Finalmente, se le administrará material radioactivo (tecnecio 99), la dosis que se utiliza es infinitamente pequeña (0.5 micro-curies) la cual es 10 veces menor a la dosis catalogada como clínicamente significativa y por lo tanto no amerita ningún cuidado especial ni tampoco tiene efectos colaterales a estas dosis.

BENEFICIOS POTENCIALES

Uno de los beneficios que usted obtendrá con el presente estudio será conocer de manera precisa su función renal. El método que utilizaremos será la determinación directa de la filtración glomerular con una radiofármaco (DTPA-Tc99) método considerado estándar de oro para tal fin. Además, realizaremos: Biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y electrocardiograma y en caso de alguna anomalía se dará seguimiento y en los casos en los que amerite se dará el tratamiento y seguimiento necesario. Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente en este momento. Sin embargo, la búsqueda de prevención de toxicidad renal de los anti-inflamatorios en la

población trasplantada y donadores renales, podría permitir prevenir este efecto colateral en la población estudiada y usted verse beneficiado más adelante. Además, gracias a su participación altruista, su comunidad se puede beneficiar significativamente al encontrar nuevas formas de atender esta complicación médica.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno. Todos los gastos que deriven del presente estudio serán financiados por el departamento de nefrología y Metabolismo Mineral del instituto.

COMPENSACION

Si sufre lesiones como resultado de su participación en este estudio, nosotros le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por lesiones. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. Los donadores por ser sujetos sanos, no requieren estudios o acciones terapéuticas adicionales.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Los materiales serán propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Al finalizar la última visita se le citará 2 semanas después para garantizar que no exista ningún efecto colateral derivado del presente estudio y usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al Dr. JOSE ANTONIO NIÑO CRUZ del INCMNSZ (tel. 54870900 EXT. 2506 Y 2524). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador o el patrocinador del estudio puede excluirlo del estudio si existe embarazo o riesgo de embarazo durante el periodo de estudio.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si presenta algún efecto colateral asociado a los medicamentos del estudio.



CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá ser devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 3 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La Comisión de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobaron la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con la Comisión de ética que supervisan este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con el Dr. JOSE ANTONIO NIÑO CRUZ en el INCMNSZ (tel. 54870900 EXT. 2506 Y 2524)
Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con Dr. José A. Niño Cruz o con el Dr. Ricardo Correa Rotter a los teléfonos: 54870900 ext. 2506,2524 en el INCMNSZ o al celular: 04455 4055 3157.

52



Si usted tiene preguntas a cerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Éticas en Investigación del INCMNSZ (Dr. Carlos A. Aguilar Salinas. Teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas de sangre y orina para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

- | | SÍ
(marque por favor) | NO
(marque por favor) |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f. ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a potenciales patrocinadores del estudio, sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

53



- | | SÍ
(marque
por
favor) | NO
(marque
por
favor) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| l. ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Declaración del paciente: Yo,

_____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con el Dr. José Antonio Niño Cruz al tel. 54870900 ext. 2524 y 2506 o bien al celular 04455 4055 3157. Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Carlos A. Aguilar Salinas. Teléfono: 54870900 ext. 6101). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

54



Coloque su huella digital si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica) Firma del representante legal Fecha

Nombre del Investigador que explicó el documento Firma del Investigador Fecha

Nombre del Testigo 1 Firma del Testigo 1 Fecha
Relación con el participante:

Dirección:

Nombre del Testigo 2 Firma del Testigo 2 Fecha

Dirección:

Relación que guarda con el participante:

Lugar y Fecha:

Título corto: **Estudio REF. 2060**

IP: Dr. José Antonio Niño Cruz

Duración: 12 meses

Fase	Escrutinio Randomización					Visita final
	V0	V1	V2	V3	V4	V5
Visita clínica Semana	0	1	1	3	3	8
Consentimiento informado	x					
Criterios de Inclusión/exclusión	x					
Historia Clínica	x					

55

Calla

Handwritten mark



Electrocardiograma		x	x	x	x
Examen físico	x	x	x	x	x
Permanencia en la UMA		x	x	x	x
Pruebas de función hepática	x	x	x	x	x
BUN y creatinina sérica	x	x	x	x	x
Glucosa	x	x	x	x	x
Na, K, Cl, Ca and P en suero	x	x	x	x	x
BH completa	x	x	x	x	x
Entrega de medicamento		x	x	x	x
Evaluación de efectos adversos			x	x	x x
Medición TFG		x	x	x	x

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

56
Handwritten signature

Handwritten signature



Anexo C: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

Uso de los Recursos

Item	Phase	Screen V0	Random V1	V2	V3	Final Visit V4
Title: Effect of acute administration of losartan and misoprostol on glomerular filtration rate in kidney transplant recipients and kidney donors						
Sponsor:	Pfizer					
PI:	José Antonio Niffo Cruz, MD					
Study Coordinator:	Correa Rofler Ricardo, MD					
Sponsor Contact:	MD					
Study Duration:	12 months					
Clinic visit	Phase	Screen V0	Random V1	V2	V3	Final Visit V4
Week 0		0	1	1	3	3
Assessment / Safety		20	20	20	20	20
Informed Consent		20	20	20	20	20
Medical History / Physicals		20	20	20	20	20
12 Lead ECG		30	30	30	30	30
Physical Exam		10	10	10	10	10
Blood chemistry and		110	110	110	110	110
Day Hospital		20	20	20	20	20
Intravenous accesses		10	10	10	10	10
Radio pharmaceutical application		20	20	20	20	20
Urine Samples		20	20	20	20	20
Blood samples		20	20	20	20	20
Adverse Events		10	10	10	10	10
3cc syringes		2	5	5	5	5
Disposable gloves		10	10	10	10	10
Intravenous infusion, equipment		15	15	15	15	15
100cc saline solution		4	4	4	4	4
Butterflies needles set		25	25	25	25	25
Funzocel		3	3	3	3	3
1,000 UI/ml heparin		8	8	8	8	8
Radio pharmaceuticals		79	79	79	79	79
Study Medication Dispensing		20	20	20	20	20

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

57
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



Anexo D: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Autorización de los Comités Pertinentes



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

MÉXICO, D.F., A 26 DE OCTUBRE DE 2009

DR. JOSÉ ANTONIO NIÑO CRUZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
PRESENTE

Por este medio, me permito informarle que el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ha revisado y aprobado el Protocolo de Investigación, titulado:

"EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE IBUPROFENO Y MISOPROSTOL SOBRE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR EN RECEPTORES Y DONADORES RENALES"
REF. 2060

Así mismo se solicita que al terminar el estudio se deberá de enviar los resultados con resumen de todos los datos sobresalientes y conclusiones, un informe anual (si la duración del estudio es mayor de un año), donde comunique los avances y resultados parciales de su investigación.

Sin más por el momento quedo de usted.

Handwritten signature/initials on the left margin.

ATENTAMENTE

26 OCT 2009

DR. PATRICIO SANTILLÁN DOHERTY
COORDINADOR

COMITÉ INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN HUMANOS

Handwritten initials 'GR' on the right margin.

Investigación
Tradición *c.c.p. Dr. Rubén Lisker Y. Dirección de Investigación.*
Asistencia *CDMADSA Arredondo Urcid. Jefe del Depto. C.F.E.I.*
Docencia
PSO/Integ

- Vasco de Quiroga 15.
- Delegación Tlalpan
- C.P. 14000 México, D.F.
- Tel. 54-87-09-00

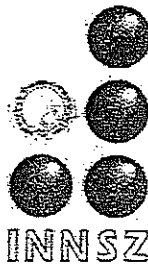
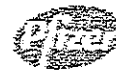
2003700

Handwritten signature at the bottom left.

59
Handwritten signature at the bottom center.

Handwritten signature at the bottom right.

Handwritten signature on the right margin.



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

MEXICO, D.F., a 17 DE AGOSTO DE 2012

DR. JOSÉ ANTONIO NIÑO CRUZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
PRESENTE

ESTIMADO DR. NIÑO:

Le informo que con relación a la relación al Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

**"EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE ISUPROPENO Y MISOPROSTOL SOBRE LA TASA DE FILTRACIÓN
GLOMERULAR EN RECEPTORES Y DONADORES RENALES"**
REF. 2060

Esta Comisión ha recibido y revisado el reporte del estado actual del estudio, de fecha 09 de agosto de 2012

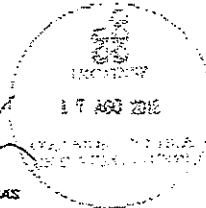
Así mismo, esta Comisión aprueba la siguiente documentación:

- ✓ Enmienda al protocolo, de fecha 6 de agosto de 2012.
- ✓ Consentimiento Informado, Versión 2, de fecha 6 de agosto de 2012.

Sin más por el momento quedo de usted.

ATENTAMENTE,

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
COORDINADOR
COMISIÓN DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Investigación
CAAS/epc

Tradicón Servicio
Asistencia Docencia

20007759

- Vasco de Quiroga 15.
- Delegación Tlalpan
- C. P. 14000 México, D. F.
- Tel. 54-87-09-00

60

Anexo E: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.



Principios Internacionales de Pfizer contra el Soborno y la Corrupción

La política corporativa de Pfizer establece la prohibición a sus colegas o a cualquier persona actuando en su representación de dar cualquier pago o beneficio a cualquier persona o entidad para inducir a un Servidor Público, de manera inapropiada o para ganar una ventaja inadecuada de negocios.

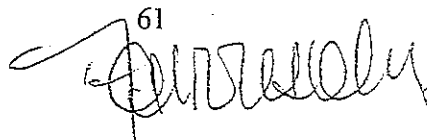
Pfizer está comprometido a actuar con integridad y actuar de manera ética y legal de conformidad con todas las leyes y regulaciones, incluyendo pero no limitando las leyes de anti-corrupción y anti-soborno. Esperamos el mismo compromiso de parte de nuestros consultores, agentes, representantes o de otras compañías o personas actuando en nuestra representación ("Asociados de Negocios"), así como de aquellos actuando en representación de nuestros Asociados de Negocios, en relación con trabajo para Pfizer.

Soborno a Servidores Públicos

La mayoría de los países tienen leyes que prohíben hacer, ofrecer o prometer pagos o cualquier objeto de valor (directa o indirectamente) a un Servidor Público cuando dicho pago tiene la intención de influenciar a un Servidor Público para actuar o decidir dar o retener negocios. De conformidad con las políticas de Pfizer, el término "Servidor Público" es ampliamente interpretado e incluye: (i) Cualquier persona empleada o que desempeñe una función o actividad derivada de un mandato asignado por la Administración Pública, sea Federal, Estatal o Municipal, aún cuando no sea en sí mismo un Servidor Público; (ii) Cualquier empleado del Gobierno o persona elegida por elección popular o por nombramiento directo para ocupar un puesto en el Gobierno (incluyendo titulares de Secretarías y órganos del Estado, organismos descentralizados, compañías o empresas controladas por el Gobierno, organizaciones y asociaciones en las el Gobierno participe, fideicomisos del Gobierno y cualquier persona que perciba ingresos del Gobierno) que actúe en nombre o representación de una dependencia, entidad o agencia de Gobierno; (iii) Cualquier empleado o persona que actúe por o en representación de un Servidor Público, agencia o empresa desempeñando una función gubernamental; (iv) Cualquier funcionario de un partido político, empleado, o persona que actúe por o en representación de un partido político o de un candidato a un cargo público; (v) Un empleado o persona que actúe en nombre o representación de una organización pública internacional, o de asistencia privada que reciba fondos del Gobierno; (vi) Cualquier persona que pueda caer dentro de la categoría de Servidor Público o funcionario de Gobierno conforme a la legislación local aplicable. Favor de consultar el Apéndice 1f.- Listado de Categorías de Servidores Públicos; (vii) Todos los Profesionales de la Salud, doctores, enfermeras, farmacéuticos o cualquier otra persona que preste servicios en hospitales que sean propiedad del Gobierno o con participación del Gobierno y a los cuales esté adscrito.

El término "Gobierno" incluye todos los niveles y divisiones gubernamentales de México (Poder Federal, Estatal y Municipal, en cualquiera de sus ramas: Ejecutivo, Legislativo o Judicial). Debido a que la definición de Servidor Público es tan amplia, es casi inevitable que los Asociados de Negocios interactúen con un Servidor Público en el curso normal de sus negocios en representación de Pfizer.



61








La Ley Estadounidense contra Prácticas de Corrupción en el Extranjero de 1977 (*Foreign Corrupt Practices Act of 1977*) (por sus siglas en inglés "FCPA"), prohíbe hacer, prometer o autorizar el hecho u ofrecimiento de pagos indebidos o cualquier objeto de valor a Servidores Públicos no-estadounidenses para inducirlo de manera impropia o corrupta a realizar un acto oficial o tomar una decisión que apoye a la compañía en la obtención o retención de negocios, o para obtener una ventaja inapropiada. El FCPA también prohíbe que una compañía utilice a otra persona física o moral para formar parte o realizar dichas actividades. En su carácter de compañía estadounidense, Pfizer debe cumplir con lo previsto en el FCPA y puede resultar responsable como resultado de actos cometidos en cualquier lugar del mundo por un Asociado de Negocios.

Principios Anti-soborno y Anti-corrupción que regulan las interacciones con Gobierno y Servidores Públicos.

Los Asociados de Negocios deben comunicar y regirse por los siguientes principios respecto a sus interacciones con Gobierno y Servidores Públicos:

- Los Asociados de Negocios y aquellos actuando en su representación en relación con algún trabajo de Pfizer, no podrán, directa o indirectamente, hacer, prometer o autorizar pagos corruptos o entregar bienes de valor a algún Servidor Público para inducirlo a realizar un acto oficial o a tomar decisiones que ayuden y/o favorecen a Pfizer a obtener o retener negocios. Los Asociados de Negocios y aquellos actuando en su representación en relación con algún trabajo de Pfizer, no deberán nunca hacer pago alguno, ni ofrecer bienes o beneficios, sin importar su valor, como una motivación indebida para que un Servidor Público apruebe, reembolse, prescriba o adquiera los productos de Pfizer; o para que influya en el resultado de algún estudio clínico, o realice cualquier acto que indebidamente beneficiaría las actividades mercantiles de Pfizer.
- Los Asociados de Negocios y aquellos actuando en su representación en relación con algún trabajo de Pfizer, necesitan entender si las leyes locales, reglamentos o procedimientos operativos (incluyendo los requisitos impuestos por las dependencias gubernamentales tales como hospitales o instituciones de investigación) imponen límites, restricciones o requisitos de divulgación en relación con la contraprestación, apoyo financiero, donativos u obsequios que puedan hacerse a Servidores Públicos. Los Asociados de Negocios y aquellos actuando en su representación en relación con algún trabajo de Pfizer, deben considerar y cumplir con las restricciones aplicables al realizar actividades relacionadas con Pfizer. Si algún Asociado de Negocio no conoce con certeza el significado o la aplicación de los límites, restricciones o requisitos de divulgación identificados en relación con las interacciones con Servidores Públicos, dicho Asociado de Negocio deberá consultar a su contacto Pfizer primario antes de llevarlas a cabo.
- Los Asociados de Negocios y aquellos actuando en su representación en relación con algún trabajo de Pfizer, no pueden ofrecer pagos facilitadores. Un "pago facilitador" es un pago nominal, no-oficial a un Servidor Público con el propósito de asegurar o hacer más expedito el desempeño de una rutina, o acción gubernamental no-discrecional. Ejemplos de pagos facilitadores puede ser los que se hagan para agilizar la expedición de licencias, permisos o visas para los que los documentos llevan están en orden. En el caso de que un Asociado de Negocios, o alguien actuando en su representación en relación con algún trabajo de Pfizer, reciba o tenga conocimiento de un pago facilitador



o un soborno en conexión con el trabajo de Pfizer, el Asociado de Negocios deberá reportar dicha solicitud o denunciarlo a la brevedad a su contacto primario en Pfizer antes de tomar cualquier otra acción.

Soborno Comercial

Soborno y corrupción también pueden ocurrir en relaciones de negocio no-gubernamentales, estrictamente de negocios. La mayoría de los países tienen leyes que prohíben ofrecer, prometer, dar, solicitar, recibir, aceptar o acordar la aceptación de dinero o cualquier objeto de valor a cambio de una ventaja de negocios inapropiada. Ejemplos de esta conducta pueden incluir, de manera no limitativa, la entrega de obsequios u hospitalidad inapropiados, u oportunidades de inversión ofrecidas para inducir de manera inadecuada la compra de bienes o servicios. Los Colegas de Pfizer tienen prohibido ofrecer, dar, solicitar o aceptar sobornos, y esperamos que nuestros Asociados de Negocios, y aquellos actuando en su representación en relación con algún trabajo de Pfizer, se conduzcan de la misma manera.

Principios Anti-soborno y Anti-corrupción que regulan las interacciones entre particulares y Colegas Pfizer

Los Asociados de Negocios deben comunicar y regirse por los siguientes principios respecto a sus interacciones con particulares y Colegas Pfizer:

- Los Asociados de Negocios y aquellos actuando en su representación en relación con algún trabajo de Pfizer, no podrán directa o indirectamente hacer, prometer, o autorizar el pago o la entrega de un objeto de valor a alguna persona para inducir a dar una ventaja de negocios ilegal a Pfizer.
- Los Asociados de Negocios y aquellos actuando en su representación en relación con algún trabajo de Pfizer, no podrán directa o indirectamente solicitar, aceptar o recibir un pago o cualquier objeto de valor como una motivación indebida en relación con el desempeño de las actividades de negocio de Pfizer.
- Los Colegas Pfizer tienen prohibido recibir obsequios, servicios, beneficios, entretenimientos o cualquier otro objeto con valor monetario de Asociados de Negocios, y de aquellos actuando en su representación en relación con algún trabajo de Pfizer. Los obsequios de valor nominal sólo son permitidos si se reciben de manera poco frecuente y sólo en ocasiones apropiadas.

Reportando Sospechas o Violaciones

Los Asociados de Negocios y aquellos actuando en su representación en relación con algún trabajo de Pfizer, deben levantar sus inquietudes respecto a violaciones potenciales de los Principios contra el Soborno y la Corrupción de Pfizer o de la ley. Dichos reportes pueden



hacerse por Asociado de Negocios a su contacto primario en Pfizer, o si el Asociado de Negocios lo prefiere, al Grupo de Cumplimiento Corporativo de Pfizer por e-mail a: corporate.compliance@pfizer.com o vía telefónica al 1-212-733-30-26.

Nombre: _____
Cargo: _____
En Representación de: _____
Fecha: _____

Firma: _____

Nombre: José Antonio Niño Cruz
Cargo: Investigador Principal
En Representación de: José A. Niño Cruz
Fecha: 14. Feb. 2013

Firma:

64



Anexo F: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.



ANEXO F
Certificación del Empleado sobre el Cuestionario de Debida Diligencia para Operaciones
necesarias con Terceros

La siguiente certificación se efectúa conforme al DGR-103 Procedimiento Local contra el Soborno y la Corrupción (FCPA local). Los términos "Servidor Público", "Persona Moral como Tercero" y "Operación Revisable" tendrán el significado que se estipula en dicho Procedimiento.

1. Esta certificación resulta aplicable a la siguiente operación con el siguiente Tercero:

Investigative Initiated Research Utilizado: "Effect of acute administration of Ibuprofen and Misoprostol on Glomerular Filtration rate in Kidney Transplant Recipients and Kidney Donors" cuyo pago será recibido por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran"

2. Certifico en este acto (identificar uno de los siguientes):

Que he proporcionado a la Persona Moral como Tercero una copia del Cuestionario de Debida Diligencia de Terceros y que recibí la debida respuesta, o en caso de no haber recibido respuesta, hice todo lo posible por dar seguimiento para intentar obtener la información.

Estoy confiando en el Cuestionario de Debida Diligencia de Terceros completado por el Tercero durante los pasados 24 (veinticuatro) meses, y he determinado que el Tercero sigue siendo usado para el mismo propósito, y que los mismos Gerentes siguen siendo responsables por el desempeño del Tercero, o en caso de ser distintos, que he obtenido el complemento anexo de respuestas al Cuestionario de Debida Diligencia de Terceros.

NO se requiere Cuestionario de Debida Diligencia de Terceros ya que el Tercero es transparentemente y obviamente controlado o pertenece a un Gobierno no-estadounidense.

3. Certifico que, basado en la información provista por el Tercero en respuesta al Cuestionario de Debida Diligencia de Terceros y cualquier otra información relevante que es de mi conocimiento, he determinado (identificar uno de los siguientes):

El Tercero NO está conectado con un Servidor Público.

Existe una probabilidad razonable de que el Tercero esté conectado con un Servidor Público.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

65
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



___ No soy capaz de determinar si el Tercero está conectado con un Servidor Público por las razones abajo expuestas (Ejemplo: falta información, hay preguntas sin contestar en el Cuestionario de Debida Diligencia, etc.):

18/Oct/2012
Fecha (día/mes/año)

Rubén Ortíz / Gerente Médico de Inflamación y Dolor, Primary Care
Nombre y cargo (letra de molde)

Dirección Médica, Pfizer México
División, Departamento, Localidad

Firma

Alfredo Chi Chan / Director Médico Pfizer México
Nombre y Cargo del Supervisor

66



Anexo G: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

NIP-PIGO

Estimado/a _____

Pfizer está considerando entablar relaciones con usted respecto de un proyecto o acontecimiento en el futuro cercano. Nos gustaría saber más de su posición como un empleado gubernamental potencial y si usted posiblemente tiene una posición en la que usted tiene autoridad para tomar decisiones o influencia oficial sobre decisiones relacionadas con la compra de vacunas a nivel nacional o regional o para un programa nacional de inmunización.

Le agradeceríamos mucho sus respuestas sinceras y veraces a las siguientes preguntas breves:

1. Antecedentes

Nombre: José Antonio Niño Cruz

País de residencia: México

Nombre y dirección del empleador o la organización representada: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran

Título / Cargo Médico Especialista "A"

Información de contacto: Teléfono 54870900 Ext 2524 Dirección electrónica: jancr999@gmail.com

2. ¿Usted tiene autoridad para tomar decisiones o influencia oficial sobre los siguientes temas (por ej.: prestación de servicios en un departamento de registración, aprobación, reembolso u otro departamento; en un ente regulador o en una junta que toma decisiones sobre cualquiera de los asuntos mencionados más adelante?

a. La elaboración o aprobación de legislación o normas administrativas regulatorias que son necesarias para incluir una vacuna en un programa nacional de inmunización.

Sí No

b. La aprobación de asignación de fondos del gobierno para un Programa nacional de inmunización.

Sí No

c. La aprobación de las vacunas, las condiciones o enfermedades que se incluirán en o al amparo de un programa nacional de inmunización.

Sí No

d. La compra de vacunas a nivel nacional o regional o la realización de cualquier acto oficial para influir en las decisiones con respecto de la inclusión de vacunas en un programa nacional de inmunización.

67



Sí No

3. ¿Usted es empleado de un organismo gubernamental o entidad que posee la autoridad para comprar vacunas a nivel nacional o nivel regional o aprobar o influir en un acto oficial para incluir una vacuna en un programa nacional de inmunización?

Sí No

4. ¿Usted presta servicios en una comisión oficial o cuerpo que asesora a un organismo gubernamental o entidad que poseen la autoridad para comprar vacunas a nivel nacional o nivel regional o aprobar o influir en un acto oficial para incluir una vacuna en un programa nacional de inmunización?

Sí No

5. ¿Usted presta servicios como asesor *no oficial* a una entidad u organismo gubernamental que posee la autoridad para comprar vacunas a nivel nacional o regional o aprobar o influir en un acto oficial para incluir una vacuna en un programa nacional de inmunización?

Sí No

Si usted contestó "sí" a alguna de las preguntas anteriores, indique los detalles a continuación

La posible aprobación de Pfizer de la relación propuesta no le impone ninguna obligación a usted (o su organización) para prescribir, dispensar, comprar, registrar, o fijar el precio de los productos de Pfizer. Pfizer puede revelar este formulario y su contenido a autoridades gubernamentales federales, estatales o locales gubernamentales de Estados Unidos y de otros países, según sea necesario para demostrar los esfuerzos de Pfizer para cumplir las leyes aplicables y los requisitos reglamentarios. Pfizer, o las filiales de Pfizer pueden confiar en el contenido en la evaluación de las interacciones futuras o las solicitudes de financiación con usted por su intermedio y/o su organización.

Al completar este cuestionario, usted admite que:

68



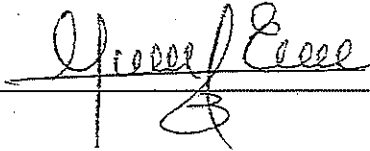
- Ha respondido a cada pregunta según su leal saber y entender.
- Usted acepta que Pfizer procese su información personal presentada en este Cuestionario conforme a la Política Corporativa 404 Protección sobre la Privacidad de Información Personal.

Nombre: José Antonio Niño Cruz

Nombre de la Compañía: INCMNSZ

Cargo: Médico Especialista "A"

Fecha: 19-Febrero-2013

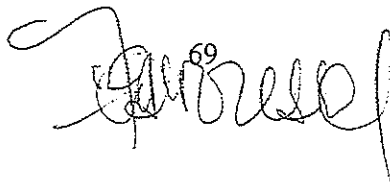
Firma: 

0131

ca









Anexo H: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.



Principios Sociales Fundamentales

La Persona Física o Moral como Tercero con personal a su cargo, deberá cumplir los siguientes 7 (siete) Principios Sociales Fundamentales, los cuales se refieren a las normas internacionales del trabajo definidas por la Organización Internacional del Trabajo (OIT).

1. Trabajo infantil:

El Instituto no recurrirá al trabajo de niños menores de 15 años.

Cuando la ley contemple una edad más elevada por debajo de la cual el trabajo esté prohibido o cuando la edad de escolarización obligatoria sea superior a 15 años, es esta última la que será de aplicación.

Los programas educativos (Tipo formación por medio de la práctica), no entrarán en esta prohibición.

2. Trabajo forzoso:

El Instituto no recurrirá al trabajo forzoso u obligatorio, es decir, a todo trabajo o servicio exigido a una persona bajo amenaza de una pena de cualquier tipo o por el cual, la persona no ha dado su consentimiento.

3. No Discriminación:

El Instituto, de acuerdo con las leyes del país, prohíbe toda práctica discriminatoria.

Se entiende por discriminación toda distinción, exclusión o preferencia, con efecto de reducir o alterar la igualdad de oportunidades o de trato. Esta discriminación puede estar basada en la raza, el color, el sexo, la orientación sexual, la religión, la opinión política, la edad, la nacionalidad, las responsabilidades familiares u otras consideraciones.

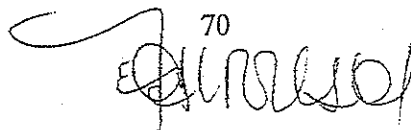
4. Libertad de asociación y derecho de negociación colectiva:

El Instituto reconoce y respeta la libertad de asociación para los empleados que pueden nombrar libremente a sus representantes.

Esta reconoce igualmente el derecho de negociación colectiva.

El Instituto se asegurará de que los representantes del personal no sean objeto de ninguna discriminación.



70




5. Salud, seguridad en el trabajo:

El Instituto se asegurará que el puesto de trabajo y su entorno no dañen la integridad física y la salud del empleado.

La reducción de las causas de accidentes y la mejora de las condiciones de trabajo serán objeto de acciones de seguimiento.

Las instalaciones sanitarias, el comedor y los locales de alojamiento propuestos por El Instituto son construidos y mantenidos de acuerdo con las normas previstas por la legislación vigente en el país.

El Instituto debe como mínimo suministrar agua potable, aseos limpios y en cantidad suficiente, una ventilación eficaz, salidas de emergencia, lugares de trabajo correctamente iluminados y un acceso a la asistencia médica.

6. Tiempo de Trabajo:

El Instituto debe asegurarse que las leyes nacionales relativas a la duración del trabajo son aplicadas.

La duración normal de trabajo es de un máximo de 48 (cuarenta y ocho) horas por semana.

Las horas extraordinarias se harán sobre una base voluntaria.

Los empleados se beneficiarán como mínimo de un día de descanso por semana, salvo en el caso de circunstancias excepcionales y por un periodo limitado.

7. Remuneración:

El Instituto se asegurará que:

- Ninguna remuneración sea inferior al salario mínimo legal fijado en el país.
- Todos los empleados reciban una nómina o pago de salario.
- Los empleados sean remunerados convenientemente en relación con los salarios aplicados en el país.

Las horas extraordinarias sean sistemáticamente remuneradas a una tasa superior a la tasa horaria normal.

01/31

CM

01



71
J. M. S.





Anexo I: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

ANEXO I.- Formato de Identificación de Solicitante, Receptor, Beneficiario(s) y Controlador (es)

Formato para Autoridades Sanitarias, Particular Licenciate al DSM-102 Promoción Local con el Convenio de Concertación (CPA) 102/12

Aplica para: Subvenciones, Beca de Investigación iniciadas por el Investigador, Contribuciones de Beneficencia o Donativos y Patrocinios.
El Colegio deberá identificar cada una de las personas involucradas en cada campo, en caso de requerir más espacios puede utilizar hojas adicionales.
Conteste si la persona es o no un Servidor Público (SP).

		Servidor Público	No es Servidor Público
Nombre del Solicitante (Persona que firma la solicitud de apoyo)	<u>José Antonio Nieto Cruz</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nombre del Receptor (Persona o personas/Entidad que recibe o recibirá el apoyo o aportación en dinero o en especie)	<u>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran"</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nombre del Beneficiario * (Persona o personas que recibirán el beneficio del apoyo o aportación. Si son varias todas deberá ser identificadas)	<u>José Antonio Nieto Cruz</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nombre del Controlador * (Persona o personas que actúan como controlador (a) y/o perceptor(es) al respecto de administración, o quien pueda ejercer una influencia en las decisiones de la entidad)	<u>Frenda gubernamental</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Caso de servidores públicos.
La determinación de un Servidor Público deberá documentarse a través del Anexo H.- Cuestionario Local FCPA para Personas Físicas PISO.

Nombre y Firma del Colegio Solicitante

Dirección Médica
Departamento al que pertenece
Alfredo Chiribian

[Handwritten initials]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



Anexo J: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.



Certificación del Colega Solicitante sobre la Debida Diligencia de Contratos Significativos de Servicios

La siguiente certificación es proporcionada en conformidad con el DGR-103 Procedimiento Local contra el Soborno y la Corrupción (FCPA local). Los términos "Servidor Público", "Contrato Significativo de Servicios" y "Director General" tendrán el significado que se establece en dicho Procedimiento. El término "Receptor" significa cualquier persona a quien Pfizer pretende contratar para que brinde servicios de consultoría u otros servicios.

1. Esta certificación es aplicable al siguiente contrato de prestación de servicios:

Investigator Initiated Research titulado: "Effect of acute administration of Ibuprofen and Misoprostol on Glomerular Filtration rate in Kidney Transplant Recipients and Kidney Donors" cuyo pago será recibido por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran"

2. El contrato de prestación de servicios es un Contrato Significativo de Prestación de Servicios dado que se celebra con un Servidor Público y cumple cualquiera de las siguientes condiciones (por favor seleccione todas las opciones aplicables):

- La vigencia del contrato es mayor a 12 (doce) meses;
- La contraprestación del contrato será de US\$10,000 (Diez mil dólares, moneda de curso legal de los Estados Unidos de América) o más, o su equivalente en pesos moneda local; o
- El gasto actual con el Servidor Público por parte de los Colegas de la división en el mercado durante el último año es, o el gasto real con el Servidor Público por parte de los Colegas de la división en el mercado en el año actual combinado con el valor estimado (presupuesto) del acuerdo total propuesto, es igual o mayor que US\$50,000 (Cincuenta mil dólares, moneda de curso legal de los Estados Unidos de América) o su equivalente en moneda local.

3. Por este conducto certifico que:

- (a) He obtenido información suficiente, incluyendo información relacionada con el empleo actual y las afiliaciones profesionales a las que pertenece el Receptor, para determinar que dicho Receptor propuesto es un Servidor Público que ostenta una posición distinta a la de un Profesional de la Salud, donde dicho Servidor Público podría influenciar una decisión de aprobación, reembolso o compra un producto de Pfizer, o influenciar un acto oficial que beneficiaría las actividades comerciales de Pfizer (es decir, aprobación de autorización de comercialización, aprobación de precios o reembolso de un producto, o emisión de una licencia sanitaria o ambiental).



(b) Con base en dicha información, he determinado que el Receptor propuesto:
(Marque la opción que corresponda)

Es un Servidor Público,

No es un Servidor Público,

cuyo cargo puede influir en la decisión de aprobar, o comprar productos de Pfizer o en alguna actuación pública que beneficiaría el negocio de Pfizer.

(c) He discutido esta determinación con mi supervisor y he obtenido su concurrencia.

26/Feb/13
Fecha (Día/Mes/Año)

Rubén Orrantía /Médico de Producto
Nombre y Cargo (letra de molde)

Medical Affairs/México
División/Unidad de Negocios, Departamento, Localidad

[Signature]
Firma

Alfredo Chi Chan
Firma del Supervisor

Alfredo Chi Chan Director Médico Pfizer Mexico
Nombre y Puesto del Supervisor

[Handwritten marks]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]



Anexo K: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.



Requisitos de Reporte de Seguridad para Productos de Pfizer

1. Introducción

1.1 Pfizer tiene la responsabilidad legal y corporativa de cumplir con las regulaciones aplicables que gobiernan la recopilación y el reporte de los Eventos Adversos ("AE(s)") potenciales, Situaciones de Riesgo ("ARS(s)"), Quejas sobre Dispositivos Médicos ("MDC(s)") y Quejas sobre Calidad de Producto ("PQC(s)") relacionados con los productos farmacéuticos y/o los Dispositivos Médicos de Pfizer (pudiendo ser dichos dispositivos una entidad separada respecto a —o un componente de— un producto farmacéutico de Pfizer). La parte que proporciona los servicios a Pfizer bajo este Convenio ("Proveedor") deberá adherirse en todo momento a los procedimientos establecidos a continuación.

1.2 Si el personal del Instituto se entera de AEs, ARSs, MDCs o PQC potenciales que pudieren estar asociados con un producto de Pfizer, el Instituto informará a Pfizer con apego a los procedimientos para el reporte de AEs, ARSs, MDCs y PQC incluidos en este Anexo y con los que pudieren ser actualizados y proporcionados a el Instituto en el futuro por Pfizer.

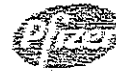
1.3 El Instituto se asegurará de que todos los empleados y contratistas que proporcionen servicios bajo este Convenio cumplan con los requisitos establecidos en este Anexo.

1.4 En el caso de que el Instituto involucre a un subcontratista (incluyendo —aunque sin limitarse a— una Organización No Gubernamental) para realizar servicios relacionados con este Convenio, el Instituto exigirá que tal subcontratista cumpla con estos requisitos de reporte de seguridad esencialmente en los mismos términos que son establecidos en este Anexo.

2. Definiciones

2.1 **Evento Adverso:** Un evento adverso (AE) es cualquier suceso médico desfavorable que se presenta en un paciente al cual es administrado un producto o un dispositivo médico de Pfizer. El evento no necesariamente debe tener una relación causal con el tratamiento o con el uso. Esta definición incluye (aunque no se limita a):

- Hallazgos anormales en pruebas
- Síntomas y signos clínicamente significativos
- Cambios en hallazgos de exámenes físicos
- Hipersensibilidad
- Progresión/empeoramiento de la enfermedad subyacente
- Falta de efecto del fármaco
- Signos o síntomas resultantes de sobredosis del fármaco, suspensión del fármaco, abuso del fármaco, uso indebido del fármaco, interacciones farmacológicas, dependencia del fármaco, extravasación, exposición durante el embarazo y exposición a través del amamantamiento.



2.2 Situaciones de Riesgo: Circunstancias en las cuales el reporte no incluye un AE *per se* pero que podrían traer consigo un mayor riesgo de que el paciente sufra un evento. Estas circunstancias incluyen:

- Errores de medicación
- Exposición durante el embarazo
- Exposición durante el amamantamiento
- Sobredosis
- Uso indebido
- Extravasación

2.3 Queja Sobre Calidad de Producto: Es cualquier expresión oral o por escrito de insatisfacción relacionada con las propiedades físicas, la condición, el etiquetado, la potencia y/o el acondicionamiento de un producto.

2.4 Dispositivo Médico: Cualquier instrumento, aparato, artefacto, material u otro artículo designado por el fabricante para ser utilizado en seres humanos y que no ejerce su acción designada principal en o sobre el cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero que puede ser asistido en sus funciones por tales medios.

2.5 Queja Sobre Dispositivo Médico: Cualquier expresión oral o por escrito de insatisfacción relacionada con la apariencia, la identidad, la calidad, la durabilidad, la confiabilidad, la seguridad, la eficacia o el desempeño de un dispositivo médico o de un producto que tiene un dispositivo médico como un componente.

3. Capacitación de Seguridad

3.1 El Instituto se compromete a cumplir con las normas de Pfizer y a capacitar sobre los procedimientos de reporte de AEs, ARSs, MDCs y POCs de Pfizer ("Procedimientos de Reporte") a aquellas personas responsables de realizar los Servicios bajo este Convenio. El Instituto exigirá que todos los empleados, contratistas y subcontratistas (de ser esto último aplicable) completen exitosamente la versión más actual del Programa de Capacitación Sobre AEs de Pfizer ("Programa") al ser contratados y/o antes de que manejen o se encarguen de contactos con los clientes o datos de los clientes y documentará su participación y el cumplimiento exitoso de dicho Programa.

3.2 El Instituto mantendrá (y proporcionará a Pfizer cuando así lo solicite) registros de todas las personas a quienes se haya brindado la capacitación antes mencionada.

4. Proceso de Reporte

4.1 Periodos de Reporte: De conformidad con los Procedimientos de Reporte de Pfizer, el Instituto reportará todos los AEs, ARSs y MDCs y todas las POCs potenciales por medio del mecanismo de reporte dirigido por Pfizer dentro de las 24 horas posteriores al momento en que sean de su conocimiento (o inmediatamente en el caso de una muerte o de un AE que amenaza la vida). Las responsabilidades de reporte son las mismas para todos los AEs independientemente de la gravedad del evento o de si el mismo fue o no causado por el producto. Todas las MDCs, ARSs y POCs deberán ser reportadas haya o no un AE asociado.



4.2 Los AEs, MDCs, ARSs y PQCs deberán ser reportados a [Incluya los detalles de contacto para el reporte].

4.3 **Documentación de los Casos:** el Instituto documentará todos los AEs, ARSs, MDCs y PQC potenciales de conformidad con las instrucciones dirigidas de Pfizer y mantendrá un registro de cada reporte de AE/ARS, MDC y PQC que sea recibido(a) y reportado(a) a Pfizer. Estos registros serán proporcionados a Pfizer cuando así lo solicite.

5. Auditoría

Pfizer tendrá el derecho a auditar, corriendo a cargo de Pfizer los costos, brindando una notificación anticipada razonable y durante los horarios de trabajo normales, la instalación utilizada por el Instituto y a monitorear las actividades del Instituto para verificar su adherencia a los requisitos de seguridad establecidos en el presente Convenio.



Anexo L: al Convenio de Concertación celebrado entre Pfizer, S.A. de C.V. e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.



Certificación de Cumplimiento de Terceros, Consultores o Proveedores de Servicios

En aplicación de lo dispuesto en el contrato celebrado entre [Pfizer] y el [Tercero, Consultor, o Proveedor de Servicios], con fecha _____, por este conducto certifico:

1. [Que yo he] [El Tercero, Consultor, o Proveedor de Servicio he] recibido una copia de los Principios Internacionales de Pfizer contra el Soborno y la Corrupción y que he comunicado dichos Principios dentro de mi organización y con aquellos terceros agentes o sub-contratistas actuando en mi nombre/representación, en relación con trabajo para Pfizer;
2. [Que yo no he] [El Tercero, Consultor, o Proveedor de Servicio no ha] hecho, ni ningún agente o sub-contratistas actuando en mi nombre/representación, en relación con trabajo para Pfizer; y no haré ningún pago ni proporcionaré ningún beneficio a un Servidor Público, o a otra persona para inducir a dicho Servidor Público a realizar cualquier acto o a tomar cualquier decisión gubernamental para ayudar a Pfizer a conseguir o retener un negocio o para obtener una ventaja indebida de negocios, y que no haré, ni he hecho, ningún pago como un incentivo inapropiado para que un Servidor Público apruebe, reembolse, prescriba, o compre un producto de Pfizer, o inflencie el resultado de un estudio clínico, o beneficie impropriadamente las actividades comerciales de Pfizer.
3. [Que yo no he] [El Tercero, Consultor, o Proveedor de Servicio no ha] hecho, ni ningún agente o sub-contratistas actuando en mi nombre/representación, en relación con trabajo para Pfizer; aceptado, y no aceptaré en el futuro, cualquier pago, objeto, o beneficio, independientemente de su valor, como una motivación indebida para obtener o retener negocios o ganar o dar una ventaja de negocios indebida de o para cualquier persona.

NOMBRE DE LA COMPAÑÍA: INCMNSZ

NOMBRE: Jose Antonio Niño Cruz

CARGO: Médico Especialista "A"

FECHA: 19 / febrero / 2013
Día/mes/año

FIRMA: [Handwritten Signature]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]