UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

COMPARACIÓN DE REGULACIÓN SANITARIA NACIONAL (COFEPRIS) CON REGULACIÓN ESTADOUNIDENSE (FDA) Y REGULACIÓN EUROPEA (EMEA) RELACIONADA CON REPORTES DE SEGURIDAD ESTUDIOS CLÍNICOS

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

PEDRO ENRIQUE BALBUENA CASTILLA

MÉXICO, D.F. **2012**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **PROFESORA:** **INÉS FUENTES NORIEGA**

VOCAL: **PROFESORA:** **LYDIA FLORES LUGO**

SECRETARIO: **PROFESOR:** **ALEJANDRO ZAMORANO CARRILLO**

1er. SUPLENTE: **Profesora:** **MARTHA BETANCOURT BELTRÁN**

2° SUPLENTE: **Profesor:** **JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: BIBLIOTECA FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

ALEJANDRO ZAMORANO CARRILLO

_____

SUSTENTANTE:

PEDRO ENRIQUE BALBUENA CASTILLA

_____

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a la UNAM, muy en especial a la Facultad de Química, ya que siempre me ha brindado todo el apoyo, herramientas, recursos y conocimientos necesarios para formar al profesionista que soy hoy en día.

A mis profesores, de los cuales no sólo aprendí enseñanzas relacionadas a la química, muchas gracias por el empeño e ímpetu constante que ponen día a día.

DEDICATORIAS:

Este trabajo va dedicado principalmente a mis padres, Margarita y Pedro, muchas gracias por todo el esfuerzo durante estos años, gracias por ese sacrificio constante y ese amor incesante, gracias por haberme dado educación y por haberme enseñado el valor del trabajo duro, estas dos cosas han sido el mejor regalo que he podido tener.

A mis hermanos Alfredo y Daniel, gracias por todo el apoyo brindado, gracias por creer tan fervientemente en la familia como yo lo creo. No hay cosas imposibles para la familia unida.

A mis amigos, perdonen que no los mencione, pero seguramente si al leer estas líneas sonríes como yo lo hago en este momento, sabrás que estoy muy agradecido de conocerte, gracias por todas aquellas experiencias que hemos vivido y gracias por aquellos momentos que nos faltan por vivir.

ÍNDICE **4**

ABREVIACIONES **5**

RESUMEN **6**

OBJETIVOS **9**

INTRODUCCIÓN **9**

MARCO TEÓRICO **22**

METODOLOGÍA **38**

RESULTADOS **39**

ANÁLISIS DE RESULTADOS **70**

CONCLUSIONES **75**

ANEXOS **77**

REFERENCIAS **81**

ABREVIACIONES

CFR	**Código Federal de Regulaciones**
CIOMS	**Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas**
COFEPRIS	**Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios**
CRO	**Organización de Investigación Clínica**
DIBD	**Fecha de Inicio para el Desarrollo Internacional**
DSUR	**Desarrollo y Actualización del Reporte de Seguridad**
EMEA	**Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos**
EU O UE	**Unión Europea**
FDA	**Agencia de Medicamentos y Alimentos**
GCP	**Buenas Prácticas Clínicas**
IFPMA	**Federación Internacional de Fabricantes Farmacéuticos y Asociaciones**
ICH	**Conferencia Internacional de Armonización**
IND	**Nuevo Fármaco en Investigación**
LGS	**Ley General de Salud**
OMS	**Organización Mundial de Salud**
PSUR	**Actualización del Reporte Periódico de Seguridad**
SAE	**Evento Adverso Serio**
SUSAR	**Sospecha de Reacciones o Experiencias Adversas Graves Inesperadas**

RESUMEN

Desde la aparición del hombre en la tierra, éste se ha enfrentado a un gran número de enfermedades las cuales afectan su calidad de vida llegando incluso algunos de estos casos a causar el deceso del individuo. Con la finalidad de recuperar el estado de salud, se ha buscado desde tiempos antiguos distintas alternativas para aliviar sus afecciones y prolongar la esperanza de vida.

Una de estas alternativas se basa en el consumo de productos de origen vegetal, animal, mineral o en los últimos tiempos sintéticos a los cuales nombramos medicamentos, estos tienen como función principal mejorar, prevenir o recuperar el estado de salud al individuo. Cabe recalcar las palabras que expresó Paracelso: "*Todas y ninguna sustancia es tóxica, la diferencia de esto radica sólo en la dosis".*

Los objetivos del siguiente trabajo escrito son los de establecer la comparación entre la entidad regulatoria Nacional (COFEPRIS) y entidades regulatorias internacionales tales como la Estadounidense (FDA) y la Europea (EMEA) relacionada con los reportes de seguridad en estudios de investigación clínica, en base a las directrices que se establecen en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Por otra parte emitir una propuesta o una alternativa de mejora en la regulación sanitaria nacional en base al análisis comparativo realizado. Identificar aquellas áreas de oportunidad respecto a la forma en que se reportan los informes de seguridad en otras entidades regulatorias.

En la actualidad el avance de ciencia y tecnología ha permitido la producción en gran masa de diversos tipos de medicamentos para distintas enfermedades, en el último siglo este avance se ha incrementado considerablemente. Debido a ello es que procesos y regulaciones día a día se hacen más estrictos elevando los estándares de calidad con el fin de preservar en todo momento la integridad del individuo durante cualquier prueba que se realice para el desarrollo de medicamentos en el campo de la investigación clínica.

La investigación clínica es una actividad que se ha realizado desde tiempos muy antiguos. Esta actividad ha sido trascendental para dar paso a la conducción de estudios para la investigación de nuevas moléculas, dispositivos médicos y numerosos tipos de procedimientos clínicos los cuales son empleados hoy en día para salvaguardar la vida del paciente.

Es frecuente que durante el desarrollo de los ensayos clínicos se lleguen a presentar efectos adversos por distintas causas o factores. Es por esta razón que surge la necesidad de tener un sistema de farmacovigilancia consistente, es decir que sea lo suficientemente robusto para permitirnos darle seguridad y tranquilidad al sujeto en estudio. Para lograr esto es necesario informar a las agencias regulatorias participantes en la investigación acerca de todos aquellos eventos ya sean esperados o no durante el inicio, desarrollo y conclusión del ensayo clínico.

Existes diversos reportes de seguridad que surgen de la investigación clínica. Por esta razón es necesario unificar los criterios y requerimientos solicitados con el fin de evitar trabajo y ensayos innecesarios.

Agencias como EMEA y FDA tienen acuerdos para armonizar sus regulaciones conforme a las de la ICH en el menor tiempo y con la mejor calidad posible, este tipo de acciones demanda la necesidad de estandarizar nuestra regulación para ser mejores competidores, ampliar el mercado farmacéutico nacional y tener una mayor proyección a nivel internacional.

A partir de 1989 México inició con el Programa de Notificación Voluntaria de Sospechas de Reacciones Adversas y con la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, en 2001 el Centro Nacional de Farmacovigilancia empezó a formar parte de la COFEPRIS.

Es en este momento cuando la notificación se vuelve obligatoria en todo el país. Para el 15 de noviembre de 2004 se implementa la NOM-220-SSA1-2002 y como apoyo a la Farmacovigilancia en el país surge en 2005 la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia (AMFV).

El marco jurídico del cual se sustenta la Farmacovigilancia en México es el siguiente:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos
- Art. 58 V bis de la Ley General de Salud
- Art. 38 del Reglamento de Insumos para la Salud
- Art. 131 del Reglamento de Insumos para la salud
- NOM – 220 – SSA1 – 2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia (15 de enero 2005)

Cabe mencionar que el documento que hace posible la aplicación de la Farmacovigilancia en el territorio nacional es la NOM-220.[1]

En la actualidad encontramos que a nivel mundial se están llevando a cabo cerca de 129,910 ensayos clínicos, en los Estados Unidos se realiza aproximadamente el 50% de estos ensayos, a la fecha en México se realizan alrededor de 1674 estudios lo cual representa sólo el 1.3% del total de la investigación clínica desarrollada en el mundo.[2]

En México existen principalmente 3 sitios en los que se realizan los ensayos clínicos, esto es en el Distrito Federal en el Estado de Jalisco y en el Estado de Nuevo León, la tendencia nos ha mostrado que el porcentaje aproximado para estos ensayos en las distintas fases es el siguiente: EC fase I/II $\cong$ 2%, EC fase II/III $\cong$ 23%, EC fase III $\cong$ 62% y EC fase IV $\cong$ 13 %. Por lo general esta tendencia se mantiene en otras regiones del mundo.[3]

Por último cabe resaltar que como profesionales de la salud, el objetivo principal en todo momento es el de salvaguardar la vida, el bienestar y la seguridad del paciente aún interponiendo beneficios de cualquier índole así sean sociales, económicos, políticos o laborales. En la medida que logremos cuidar mejor a los demás, estaremos cuidando mejor de nosotros mismos.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

El objetivo del siguiente trabajo es establecer la comparación entre la entidad regulatoria Nacional (COFEPRIS) y entidades regulatorias internacionales tales como la Estadounidense (FDA) y la Europea (EMEA) relacionada con los reportes de seguridad en estudios de investigación clínica, en base a las directrices que se establecen en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

Objetivo Secundario:

Emitir una propuesta o una alternativa de mejora en la regulación sanitaria nacional en base al análisis comparativo realizado. Identificar aquellas áreas de oportunidad respecto a la forma en que se reportan los informes de seguridad en otras entidades regulatorias.

INTRODUCCIÓN

Desde la aparición del hombre en la tierra, éste se ha enfrentado a un gran número de enfermedades las cuales afectan su calidad de vida llegando incluso algunos de estos casos a causar el deceso del individuo. Con la finalidad de recuperar el estado de salud, se ha buscado desde tiempos antiguos distintas alternativas para aliviar sus afecciones y prolongar la esperanza de vida.

Una de estas alternativas se basa en el consumo de productos de origen vegetal, animal, mineral o en los últimos tiempos sintéticos a los cuales nombramos medicamentos, estos tienen como función principal mejorar, prevenir o recuperar el estado de salud al individuo. Cabe recalcar las palabras que expresó Paracelso: "*Todas y ninguna sustancia es tóxica, la diferencia de esto radica sólo en la dosis".*[4]

En la actualidad el avance de ciencia y tecnología ha permitido la producción en gran masa de diversos tipos de medicamentos para distintas enfermedades, en el último siglo este avance se ha incrementado considerablemente. Debido a ello es que procesos y regulaciones día a día se hacen más estrictos elevando los estándares de calidad con el

fin de preservar en todo momento la integridad del individuo durante cualquier prueba que se realice para el desarrollo de medicamentos en el campo de la investigación clínica.

La investigación clínica es una actividad que se ha realizado desde tiempos muy antiguos. Esta actividad ha sido trascendental para dar paso a la conducción de estudios para la investigación de nuevas moléculas, dispositivos médicos y numerosos tipos de procedimientos clínicos los cuales son empleados hoy en día para salvaguardar la vida del paciente.

Se cuenta con ejemplos muy claros de los principios de la investigación clínica desde la antigüedad, entre los que destacan la Biblia en la cual se describe lo que probablemente fuera el primer estudio comparativo aleatorizado, en el cual *Daniel* hizo la comparación de dos dietas en dos grupos diferentes con la finalidad de conocer cuál de estas dos era más saludable. Este estudio consistió en alimentar a dos grupos diferentes de hombres con una dieta a base de vegetales y agua versus una dieta rica en carne y vino por un periodo de 10 días, al final del estudio se concluyó que el grupo que fue alimentado con la dieta basada en vegetales y agua se veía con un aspecto más sano y con mayor vitalidad que el grupo que fue alimentado con la otra dieta.[5]

Entre los años 1746 y 1747 el médico escocés James Lind perteneciente a la armada británica estuvo a bordo del buque Salisbury. Durante unos de estos viajes que duraban aproximadamente 10 u 11 semanas pudo observar cómo el escorbuto se desarrollaba de una forma considerable entre la tripulación. Lind observó que de 350 marineros sólo 80 lograron sobrevivir; tuvo la oportunidad de probar distintos tratamientos y pudo darse cuenta de que a dos de los marineros enfermos a los que les prescribió un dieta a base de naranjas y limones tuvieron una notable mejoría para posteriormente curarse de la enfermedad. Para el año de 1795 toda la armada británica contaba con fruta fresca, especialmente cítricos en todas sus naves como medida contra esta enfermedad.[5]

En 1796 el médico británico Edward Jenner condujo un estudio mediante el cual demostró la inoculación que podía prevenir la varicela. Con la finalidad de convencer a sus detractores, inoculó a su propio hijo y documentó este estudio el cual fue uno de los primeros en demostrar la eficacia de los ensayos clínicos.[5]

Para 1946 el epidemiólogo británico Austin Bradford Hill colocó a pacientes en grupos experimentales y de control de forma aleatoria. Estableció nueve reglas básicas para eliminar el sesgo en los estudios clínicos, de esta forma se logró asegurar que sólo el medicamento en estudio fuera el responsable de diferencias en la salud de ambos grupos y no alguna desviación debida a una aleatorización de forma incorrecta; afirmó en su trabajo que ninguno de sus nueve postulados puede aportar pruebas a favor o en contra de la causa-efecto.[5]

Por desgracia no todas son historias de éxito durante el desarrollo de la investigación clínica, algunas de estas tragedias involucran al hombre y se sabe que un gran número de personas se han visto afectadas directa o indirectamente debido a estudios mal conducidos.

Durante periodos de guerra, la ciencia y tecnología crecen a pasos agigantados teniendo evidencia que durante estos periodos es cuando más peligro corren las personas que se someten voluntariamente o no a un estudio de investigación clínica teniendo como ejemplo muy claro el holocausto de la Segunda Guerra Mundial.[6]

Posterior a estos tiempos de dificultad varios profesionales de la salud fueron sometidos a juicios y procedimientos penales debido a prácticas incorrectas y poco éticas en los sujetos de estudio, desafortunadamente la legislación en materia de salud e investigación carecía de los elementos necesarios para hacer pagar a los responsables. Esta serie de acontecimientos dieron pauta a crear el código de Nuremberg el cual es un conjunto de principios que rigen la experimentación con seres humanos, este código es publicado en 1947. Teniendo diez puntos principales entre los cuales se incluye el consentimiento informado y la ausencia de coerción, la experimentación científica fundamentada y el beneficio del experimento para los sujetos humanos involucrados.[6]

Los diez puntos que constituyen al código de Nuremberg son los siguientes: [6]

- Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano. Esto significa que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar consentimiento; su situación debe ser tal que pueda ser capaz de ejercer una elección libre, sin intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción u otra forma de coerción; debe tener suficiente conocimiento y comprensión de los elementos

implicados que le capaciten para hacer una decisión razonable e ilustrada. Este último elemento requiere que antes de que el sujeto de experimentación acepte una decisión afirmativa, debe conocer la naturaleza, duración y fines del experimento, el método y los medios con los que será realizado; todos los inconvenientes y riesgos que pueden ser esperados razonablemente y los efectos sobre su salud y persona que pueden posiblemente originarse de su participación en el experimento. El deber y la responsabilidad para asegurarse de la calidad del consentimiento residen en cada individuo que inicie, dirija o esté implicado en el experimento. Es un deber y responsabilidad personales que no pueden ser delegados impunemente

- El experimento debe ser tal que dé resultados provechosos para el beneficio de la sociedad, este no debe de ser obtenible por otros métodos o medios y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

- El experimento debe ser proyectado y basado sobre los resultados de experimentación animal y de un conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otro problema bajo estudio, de tal forma que los resultados previos justificarán la realización del experimento.

- El experimento debe ser realizado de tal forma que se evite todo sufrimiento físico y mental innecesario al voluntario en estudio.

- No debe realizarse ningún experimento cuando exista una razón que lleve a creer que el voluntario en estudio pueda sufrir algún daño que lleve a una incapacidad o incluso la muerte, excepto, quizás, en aquellos ensayos en que los médicos experimentales sirven también como sujetos.

- El grado de riesgo que ha de ser tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de ser resuelto con el experimento.

- Deben realizarse preparaciones propias y proveerse de facilidades adecuadas para proteger al sujeto de experimentación contra posibilidades, incluso remotas, de daño, incapacidad o muerte.

- El experimento debe ser realizado únicamente por personas científicamente calificadas. Debe exigirse a través de todas las etapas del experimento el mayor grado de experiencia y cuidado en aquellos que realizan o están implicados en dicho experimento.

- Durante el curso del experimento el sujeto humano debe estar en libertad de interrumpirlo si ha alcanzado un estado físico o mental en que la continuación del experimento le parezca imposible.

- Durante el curso del experimento el científico responsable tiene que estar preparado para terminarlo en cualquier fase, si tiene una razón para creer con toda probabilidad, en el ejercicio de la buena fe, que se requiere de él una destreza mayor y un juicio cuidadoso de modo que una continuación del experimento traerá probablemente como resultado daño, discapacidad o muerte del sujeto de experimentación.

Este documento fue de carácter internacional, no obstante no tuvo tanto impacto ni aceptación en algunos países, por lo que en 1964 se emitió otro documento que lleva por nombre Declaración de Helsinki el cual es la base para las Buenas Prácticas Clínicas utilizadas hoy en día, ha sido revisada y actualizada en los años de 1975, 1983, 1996, 2000 y 2008.[6]

Las Buenas Prácticas Clínicas son consideradas por varias entidades regulatorias como el estándar mínimo para la conducción, diseño, monitoreo, desarrollo, auditoría, registro y reporte para los estudios clínicos. El cumplimiento a estas normativas da lugar a la seguridad e integridad física y mental de los voluntarios también aportan veracidad en los datos del estudio.[2]

Las bases bajo las cuales se creó la Declaración de Helsinki son las siguientes:

- El bienestar de los sujetos debe de estar en todo momento por encima de la sociedad y de la ciencia.
- Debe existir protección especial para la población vulnerable.
- Se contará con procedimientos especiales los cuales estarán detallados en un protocolo que debe de ser sometido a un comité de ética.

- Antes de arrancar un estudio de investigación se debe de contar con evaluaciones previas de riesgo-beneficio a los sujetos.
- Los sujetos deben ser voluntarios informados.
- El consentimiento informado debe de estar documentado.[7]

La investigación en materia de salud no siempre es conducida de la forma más ética y profesional, un claro ejemplo de esto ocurrió en los Estados Unidos en el periodo de 1932 a 1972 , en la zona rural de Tuskegee, Alabama, el estudio estaba dirigido a hombres afroamericanos los cuales padecían sífilis. En un inicio este estudio fue programado para seis meses pero se prolongó hasta 1972, aún cuando se les proporcionaron exámenes gratuitos a los pacientes los médicos no informaron de su condición a los individuos con la finalidad de seguir el curso natural de la enfermedad siendo que en 1950 la penicilina fue aprobada como cura para esta condición, en algunos de estos casos los médicos involucrados intervenían cuando estos sujetos eran diagnosticados por algún otro médico e impedían se les diera el tratamiento adecuado, toda esta serie de acciones condujo a una gran cantidad de muertes por sífilis durante este periodo.[8]

Entre los años 1958 a 1963 el laboratorio Alemán Chemie Grünenthal comercializó un fármaco llamado talidomida el cual tenía un efecto sedante, este medicamento era prescrito para controlar el sueño y las náuseas durante el embarazo, tiempo después se supo que la talidomida afectaba a los fetos de dos maneras, ya sea que la madre tomara el medicamento directamente como sedante o calmante de náuseas o bien que el padre lo tomara ya que la talidomida afecta al esperma y transmite los efectos nocivos al producto provocando en estos focomelia. Se tienen documentados cerca de 12,000 casos a nivel mundial de esta afectación, el fármaco fue aprobado principalmente en Europa y África, siendo Alemania uno de los países más afectados, en Estados Unidos este fármaco no fue aprobado ya que no se contó con una mayor evidencia de seguridad, los severos efectos secundarios orillaron a los responsables de los ministerios de Salud en varios países a empezar a hacer un control más estricto de los medicamentos antes de su comercialización.[8]

Debido a estos sucesos es creada la Ley Nacional de Investigación en el año de 1974 por parte de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en Investigación Biomédica y de Comportamiento cuya responsabilidad fue la de identificar el comportamiento de las investigaciones que involucraban a humanos y desarrollar guías

que fueran seguidas para asegurar la conducción de los estudios bajo estos principios en todo momento. Esta comisión redactó el Reporte de Belmont en 1979 documento que sigue siendo hoy en día una referencia esencial que sirve para asegurar que al momento de trabajar con sujetos humanos se haga siempre bajo las regulaciones éticas pertinentes.[8]

Los tres principios básicos que este reporte alberga son los siguientes:

- Respeto a las personas protegiendo la autonomía de todas ellas, tratándolas con cortesía y respeto siempre teniendo en cuenta el consentimiento informado.
- Beneficencia, maximizar los beneficios para el proyecto de investigación mientras se minimizan los riesgos para los sujetos en estudio.
- Justicia, emplear procedimientos razonables que se administren correctamente en términos de costo-beneficio.[8]

Posterior a esto fue creada la Conferencia de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos (ICH) este ha sido el único proyecto que ha logrado unir a entidades regulatorias en Europa, América y en algunos países de Asia como Japón, esta organización reúne a expertos farmacéuticos de distintas áreas con la finalidad de discutir los aspectos científicos y técnicos del registro de productos.[9]

La historia del registro de productos de uso médico ha seguido en muchos lugares una trayectoria muy similar a lo largo del tiempo, esto es debido a la necesidad de la evaluación independiente de los fármacos o productos médicos antes de su comercialización.

Como ejemplo en los Estados Unidos, errores en la formulación de jarabe para niños fueron el detonante para la implementación de un sistema de autorización de productos por parte de la FDA. En los años 50 Japón comenzó a tener regulaciones gubernamentales con el fin de tener un registro de todos los productos medicinales para venta. Como anteriormente fue citado, muchos países de Europa comenzaron a tener regulaciones más estrictas a partir de la tragedia de la talidomida en los años 60, este evento demostró que la generación de nuevos fármacos sintéticos tiene el mismo potencial tanto para dañar al paciente que para curarlo.[4, 8]

Los años 60 y 70´s trajeron un gran un incremento en las leyes, regulaciones y lineamientos para los reportes y evaluación de los datos de seguridad, calidad y eficacia de los nuevos medicamentos en varios países. Por otra parte la industria creció y se internacionalizó a pasos agigantados lo que llevó a la mayoría de las corporaciones a seguir tendencias globales del mercado, quedando el registro de medicamentos y las regulaciones a manos de la entidad regulatoria de cada país.[10]

A pesar de que los distintos sistemas regulatorios de cada país estuvieron elaborados bajos los mismos criterios, lineamientos y obligaciones fundamentales para evaluar la seguridad, calidad y eficacia, con el paso del tiempo estos habían llegado a tener ciertas diferencias en los requerimientos técnicos que en estas se solicitaban, lo que originó la necesidad de duplicar tiempo, dinero y esfuerzo para los diversos ensayos que se realizaban intentando colocar productos innovadores en el mercado.

Armonizar o estandarizar se tornaron palabras claves para la industria, ya que al haber diferencias en las regulaciones de distintos países se elevaron los costos y se produjo una serie de retrasos en los ensayos de seguridad y eficacia para los productos en desarrollo, en ocasiones esta situación provocó que el costo de la investigación clínica fuera totalmente diferente en cada país.[10]

En vista de esta problemática la Unión Europea fue pionera en la armonización o estandarización de regulaciones y requerimientos en los años 80´s con la finalidad de unificar el mercado farmacéutico. El éxito obtenido en Europa fue rotundo y mostró que la armonización o estandarización son posibles si existe diálogo y comunes acuerdos entre las diferentes naciones, este suceso abrió la brecha para que Japón, Europa y Estados Unidos comenzaran pláticas y negociaciones con miras a la Armonización Internacional.

Así fue que durante la Conferencia Internacional de Autoridades Regulatorias de Medicamentos que se llevó a cabo en París en 1989, un plan específico de acción comenzó a materializarse. Poco tiempo después con la adición de iniciativas por parte de la industria Farmacéutica que logró fundar la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) la cual tuvo su nacimiento en Abril de 1990 en Bruselas. Este mismo año los representantes de agencias regulatorias y de industrias de Japón, Estados Unidos y Europa se reunieron y planearon la Conferencia Internacional, se discutieron las

implicaciones y se estableció el Comité Directivo de la Conferencia Internacional de Armonización.[9]

Los objetivos de la Conferencia Internacional de Armonización fueron establecidos desde la reunión de Octubre de 1990 llevada a cabo en Tokio, siguen vigentes al día de hoy y son enlistados a continuación.[9]

- Asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que son desarrollados y registrados de la manera más eficiente y redituable posible. Recordando que estas actividades persiguen el beneficio del cliente y de la salud pública. Evitar y prevenir la duplicidad innecesaria de ensayos en humanos, minimizar el uso de animales en los estudios sin comprometer las obligaciones regulatorias de eficacia y seguridad. Buscar el acercamiento trilateral con prioridades claramente definidas, procedimientos de trabajo así como recomendaciones para industria y las autoridades regulatorias.
- Mantener un foro de diálogo constructivo entre autoridades regulatorias e industria farmacéutica siempre analizando las diferencias en los requerimientos técnicos para el registro en Estados Unidos, Europa y Japón, asegurando la oportuna introducción de medicamentos y su disponibilidad para los pacientes.
- Contribuir a la protección de la salud pública desde una perspectiva internacional.
- Monitorear y actualizar los requerimientos técnicos armonizados para que conduzcan a una mejor aceptación mutua en los datos de investigación y desarrollo.
- Evitar futuros requerimientos divergentes mediante la armonización estratégica en función a nuevos avances terapéuticos y el desarrollo de nuevas tecnologías para la fabricación de productos medicinales.
- Facilitar la absorción de avances técnicos, en investigación o en desarrollo que actualicen o reemplacen las prácticas actuales, cuando esto permita una optimización en el uso de recursos animales, materiales y humanos, sin comprometer la seguridad.
- Facilitar la distribución y comunicación de la información a través de guías armonizadas para su uso en la implementación e integración de estándares comunes.[9]

La ICH está compuesta por seis partes que se involucran directamente, además de 3 observadores (miembros carentes de voto que actúan como enlace entre los países armonizados y no armonizados) así como de la Federación Internacional de Fabricantes Farmacéuticos y Asociaciones (IFPMA).

Las 6 partes directamente involucradas corresponden a los miembros fundadores que representan a los cuerpos regulatorios así como los departamentos de investigación de la industria farmacéutica de Estados Unidos, Europa y Japón.[9]

Los miembros son:

- Unión Europea (UE).
- Federación Europea para Industrias Farmacéuticas y Asociaciones (EFPIA).
- Ministerio de salud, laboral y de bienestar, Japón (MHLW).
- Asociación de fabricantes farmacéuticos de Japón (JPMA).
- Oficina de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidas (FDA).
- Investigadores y Fabricantes Farmacéuticos de América (IFFA).

Observadores

- Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Asociación de Libre Comercio Europeo (EFTA).
- Canadá (Representado en la conferencia por Ministerio de Salud de Canadá (Health Canada).

Federación Internacional de Fabricantes Farmacéuticos y Asociaciones (PhRMA).

Contenido de las guías de Armonización Internacional

Los grupos de trabajo en la página de ICH se encuentran divididos en cuatro categorías cuyo código ha sido asignado de acuerdo a las iniciales de cada área, la última revisión de estas fue en el año 2010.[9]

Q

Temas de calidad (Quality). Son temas relacionados con el aseguramiento de la calidad tanto químico como farmacéutico. Existen guías para el Desarrollo Farmacéutico, Buenas Prácticas de Manufactura, Farmacopeas, Sistemas de Calidad Farmacéutica entre otros.

S

Temas de seguridad (Safety). Temas relacionados a estudios preclínicos tanto in-vivo como in-vitro. Existen guías para la evaluación de la Farmacología, Pruebas de Toxicidad, Carcinogenicidad, evaluación de Genotoxicidad y Productos Biotecnológicos.

E

Temas de eficacia (Efficacy). Aborda los temas relacionados con ensayos clínicos en seres humanos. Por ejemplo, Estudios dosis-respuesta, Buenas Prácticas Clínicas, Reportes de Estudios Clínicos, Factores Étnicos.

Nota: La sección de seguridad clínica y manejo de datos se encuentra clasificada dentro de la categoría de eficacia.

M

En este apartado se encuentran aquellos temas que pudieran tener cabida en más de una sección y que por lo tanto se manejan como multidisciplinarios. Por ejemplo: terminología médica, estándares electrónicos para la transmisión de información regulatoria, tiempo de los estudios preclínicos en relación con el ensayo clínico, las técnicas comunes de documentación o los datos elementales y estándares para los diccionarios de medicamentos.

Es en la sección de Eficacia en donde encontramos en gran parte toda la información referente a este trabajo escrito, en esta sección podemos encontrar las siguientes guías:

E1: Magnitud de la exposición de la población para evaluar la seguridad clínica en fármacos proyectados para tratamientos a largo plazo en condiciones de bajo riesgo para la vida.
E2A: Manejo de datos de seguridad clínica: Definiciones y estándares para expedir reportes.
E2B (R2): Mantenimiento del manejo de datos de seguridad clínica incluyendo los reportes de seguridad de casos individuales.
E2B (R3): Manejo de datos de seguridad clínica: Elementos de los datos para la transmisión de reportes de seguridad de casos individuales.
E2C (R1): Manejo de datos de seguridad clínica: Reportes de actualización de seguridad periódicos para medicamentos comercializados.

E2C (R2): Reporte periódico para la evaluación de Riesgo-Beneficio.

E2D: Manejo de datos de seguridad después de la aprobación: Definiciones y estándares para expedir reportes.

E2E: Planeación de la farmacovigilancia.

E2F: Desarrollo de Actualización de Reportes de Seguridad (DSUR).

E3: Estructura y contenido de reportes de estudios clínicos.

E3 Q&As: Preguntas y respuestas acerca de la estructura y contenido de reportes de estudios clínicos.

E4: Información Dosis-Respuesta para soportar el registro de un medicamento.

E5 (R1): Factores étnicos en la aceptabilidad de datos clínicos extranjeros.

E5 Q&As (R1): Preguntas y respuestas acerca de los Factores étnicos en la aceptabilidad de datos clínicos extranjeros.

E6 (R1): Buenas Prácticas Clínicas.

E7: Estudios en soporte de poblaciones especiales: Geriátricos.

E7 Q&As: Preguntas y respuestas acerca de estudios en soporte de poblaciones especiales: Geriátricos.

E8: Consideraciones generales para ensayos clínicos.

E9: Principios estadísticos para ensayos clínicos.

E10: Elección de un grupo control y asuntos relacionados en ensayos clínicos.

E11: Investigación clínica de productos medicinales en población pediátrica.

E12: Principios para la evaluación clínica de nuevos fármacos anti-hipertensivos.

E14: Evaluación Clínica de la prolongación del intervalo QT/QTc y potencial pro arrítmico para fármacos no anti arrítmicos.

E14 Q&As: Preguntas y respuestas acerca de la Evaluación Clínica de la prolongación del intervalo QT/QTc y potencial pro arrítmico para fármacos no anti arrítmicos.

E15: Terminología en farmacogenómica.

E16: Biomarcadores relacionados a medicamentos o a productos biotecnológicos en desarrollo.

Para el caso de México la instancia encargada de garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que se comercializan y producen en nuestro territorio es la Secretaría de Salud, quien inicia en 1995 con el *Programa Permanente de Farmacovigilancia*, esto con el objetivo de conocer el comportamiento de los medicamentos comercializados en nuestra población y para proporcionar un mecanismo activo que mantenga, la eficacia y el perfil de seguridad de los medicamentos.

El *Programa Permanente de Farmacovigilancia* sigue los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud y se integra en 1998 al *Programa Internacional de Monitoreo* de los Medicamentos, está basado en la notificación de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales de la salud en el ejercicio privado o público, en la consulta externa u hospitalaria; en estudios fármaco epidemiológicos o estudios de farmacovigilancia intensiva y en el análisis de los reportes periódicos de seguridad.

El Programa está conformado por:

- El Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Centros Estatales uno en cada entidad federativa dependiendo de los servicios de salud del estado.
- Centros Institucionales dependientes de otras Instituciones del Sector Salud y de aquellas que tienen unidades hospitalarias.
- Comité Técnico Científico formado por expertos en farmacología clínica de diferentes instituciones del Sector Salud, público y privado, teniendo como función emitir su opinión para la toma de decisiones de las señales de alerta generadas por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

A partir del 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), esto con la finalidad de recibir informes sobre la detección de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos.

Dichos informes se reciben mediante un formato de notificación de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales de la salud que pueden enviarse a cualquier centro de farmacovigilancia estatal o institucional quienes a su vez lo envían al centro nacional, los laboratorios productores de medicamentos y otros insumos para la salud son quienes los envían directamente al Centro Nacional, una vez que se reciben en el Centro Nacional se determina si existe una relación causal entre el medicamento y la sospecha de reacción adversa reportada, para poder así generar señales de alerta con el propósito de generar información objetiva para retroalimentar a usuarios, prescriptores y profesionales de la salud en general.

En noviembre de 2004 se publica la Norma Oficial Mexicana para la instalación y operación de la farmacovigilancia en el país, entra en vigor en enero de 2005, tiene como objetivo establecer los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de farmacovigilancia, es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.

Las sospechas de reacciones adversas reportadas se capturan y se guardan en una base de datos, lo que nos permite el procesamiento y el análisis de la información de acuerdo al medicamento sospechoso y a la reacción adversa.[11]

MARCO TEÓRICO

Las compañías farmacéuticas tienen planes de crecimiento y expansión por lo que constantemente desarrollan nuevas moléculas. En su mayoría la aparición de nuevos medicamentos obedece a la demanda de una población en específico, por ejemplo en años recientes el consumo de medicamentos anti-hipertensivos y cardiovasculares se ha elevado considerablemente. Esto se debe en su mayoría al gran porcentaje de la población mundial que padece obesidad, sin duda esta se ha vuelto la enfermedad del siglo XXI.[12] La obesidad es mejor conocida como el asesino silencioso ya que aparentemente no existen síntomas ni malestares en un inicio, es tiempo después cuando aparecen toda una serie de anormalidades en el individuo las cuales van mermando poco a poco su calidad de vida. Esta enfermedad se considera crónico-degenerativa ya que cobra un gran número de víctimas anualmente y ha sido un tema de gran relevancia dentro de la industria farmacéutica en los últimos años, siendo hoy en día el tema de investigación principal dentro de varias corporaciones.[12]

El objetivo principal al desarrollar un nueva molécula es crear un medicamento que cubra toda una serie de necesidades al grupo específico de la población a quien va dirigido, para hacer esto se evalúan ciertos parámetros críticos entre los cuales tenemos el efecto principal en el órgano blanco, la dosis efectiva, la toxicidad y su seguridad, así como las posibles interacciones que pudiera tener con otras moléculas.[12]

El desarrollo de una investigación se basa en el Método Científico el cual es una herramienta que empleamos para dar una estructura formal a la investigación y para delimitar el problema que queremos resolver, esta es una aplicación lógica a los hechos observados y que pone a prueba nuestras impresiones, opiniones o conjeturas con la finalidad de determinar si las hipótesis planteadas al inicio son ciertas o no.[13]

Una parte importante del método científico es la observación la cual tiene como propósito principal la identificación y planteamiento del problema.

La hipótesis por otra parte busca una o varias posibles soluciones o explicaciones al problema planteado.

En la prueba de la hipótesis es necesaria la realización de un experimento controlado para determinar si la hipótesis resuelve el problema o no.

Por último en las conclusiones encontramos el análisis de los datos del experimento que es necesario para establecer si la hipótesis planteada al inicio es o no correcta. Cabe resaltar que en el campo de la investigación la palabra reproducibilidad es igual a credibilidad.[13]

La Investigación Biomédica es la disciplina que se encarga de estudiar cómo prevenir, diagnosticar, pronosticar y tratar o curar las enfermedades humanas. Contempla la investigación clínica en seres humanos y la investigación con tejidos, órganos, genes o elementos sub-celulares en el marco de un laboratorio. Incluye también el estudio de los microorganismos que intervienen en el desarrollo de enfermedades en humanos.[6]

Para esto, el ciclo de investigación se ha dividido en 4 fases en las cuales se lleva a cabo cierta parte de la misma. Cada una de estas fases debe de tener ciertas características las cuales describen una serie de etapas comunes al desarrollo de la mayoría de los medicamentos e insumos para la salud. Estas fases minimizan los errores y riesgos que están directamente ligados al proceso de investigación.[10]

El proceso de desarrollo y descubrimiento de un nuevo medicamento es un periodo largo, y costoso, este periodo comprende de 11 a 15 años de investigación y tiene un costo de alrededor de unos 700 millones de dólares. Aunado a esto sabemos que de cada 10,000

moléculas que son candidatas a ser un nuevo fármaco sólo una es lanzada al mercado y de cada 7 moléculas aprobadas y lanzadas al mercado sólo una es comercialmente exitosa.[3]

No obstante la industria ha acelerado y acortado considerablemente los tiempos en los últimos años con la finalidad de tener un mayor tiempo de explotación de la molécula, aunque este proceso se ha acelerado esto no ha disminuido los costos de los estudios.

A continuación se mostrará a detalle las características principales de cada una de las fases en la investigación clínica.

FASE I [2, 6,10]

Los estudios de fase I representan uno de los primeros pasos en el desarrollo de nuevos fármacos, son precedidos por diversos estudios *"in vitro"* y estudios en animales. Esta fase engloba los estudios diseñados para evaluar fundamentalmente:

- Tolerancia
- Seguridad
- Perfil farmacocinético
- Búsqueda de indicadores de efectos biológicos

Los estudios de fase I tienen como propósito principal establecer qué es lo que sucede con el fármaco en el momento que entra al cuerpo humano, incluyendo como se absorbe, se metaboliza y se excreta. Los estudios fase I evalúan seguridad y tolerancia en forma temprana, identificando los posibles eventos adversos que ocurren conforme se van incrementando los niveles de dosificación; adicionalmente estos estudios pueden dar una evidencia temprana de la eficacia del fármaco en desarrollo, no siendo este último su propósito principal. La fase I incluye la introducción inicial de un medicamento experimental a voluntarios sanos, por lo que es fundamental que estos estudios sean monitoreados muy rigurosamente, por este motivo estos estudios se llevan a cabo dentro de clínicas donde los voluntarios sanos pueden ser evaluados continuamente por un equipo médico responsable; generalmente el periodo de observación se prolonga hasta que se tenga certeza de que el producto en investigación ha sido eliminado en su mayoría por el cuerpo humano.

Durante el proceso de la fase I se obtiene información suficiente respecto a los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, estos parámetros permiten el diseño de estudios de fase II bien controlados y clínicamente válidos. Adicionalmente se evalúa el metabolismo del fármaco, las relaciones estructura-actividad y el mecanismo de acción en los voluntarios sanos.

El número total de voluntarios sanos es variable respecto al producto en investigación a evaluar por lo general se maneja un rango entre 12 a 80 sujetos. La mayoría de los estudios de fase I emplea menos de 30 voluntarios, en algunas ocasiones se realiza en sujetos con la enfermedad (por ejemplo en medicamentos oncológicos), no es común encontrar mujeres en estos estudios y el tiempo para el desarrollo de esta fase debe de ser menor a 1 año. Los estudios fase I normalmente incluyen estudios de hallazgo de dosis, con el objetivo de encontrar una dosis del producto en investigación lo suficientemente segura, así como evaluar la toxicidad del fármaco en voluntarios sanos.

Podemos encontrar estudios de fase I de dos tipos:

- **ESTUDIOS DE DOSIS ÚNICA**: En estos estudios se emplean grupos de 3 a 6 voluntarios sanos los cuales son expuestos a una dosis baja del fármaco siendo monitoreados por un periodo determinado, si no se observa algún tipo de evento adverso, el experimento se repite de la misma forma aunque con una dosis mayor de la molécula en estudio, se continúa de esta forma hasta que se comienza a observar la aparición de efectos adversos intolerables, es entonces en este punto que se ha alcanzado la DMT (Dosis Máxima Tolerada). Si estos estudios de dosis única demuestran una tolerancia aceptable, entonces se comienza con:

- **ESTUDIOS DE DOSIS MÚLTIPLE**: Estos estudios se realizan con el objetivo de comprender mejor la farmacocinética/farmacodinamia del fármaco. Para estos estudios un grupo de pacientes recibe una dosis baja del producto en investigación, la cual se incrementa gradualmente hasta un nivel previamente determinado, tomándose muestras sanguíneas y otros líquidos corporales a diferentes intervalos de tiempo, estas muestras son analizadas y nos sirven para entender cómo es que se procesa el fármaco dentro del cuerpo, también nos ayudan a determinar que tanto se une el compuesto a proteínas y para saber los niveles séricos entre otros.

En las fases I y II se evalúan la seguridad y eficacia respectivamente, se reporta cualquier anomalía o efecto no deseado.

Por lo general la fase 1 suele ser el periodo de la investigación más riesgoso para una molécula candidata, se estima que un gran número de ellas no cumplen una serie de factores críticos tales como seguridad y eficacia definidos con anterioridad por ejemplo baja solubilidad o baja absorción.

Existe un segundo grupo de estudios de fase I que se agrupan dentro del concepto de paquete biofarmacéutico, el cual tiene el objetivo de tener un mejor desarrollo de la forma farmacéutica y de la formulación, estos se llevan a cabo en forma paralela a la fase II y III, nos sirven para ampliar el conocimiento bajo los objetivos básicos de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia, pero en condiciones diferentes a las iniciales, aquí podemos observar estudios tales como:

- Interacciones medicamentosas en relación al metabolismo del fármaco.
- Polimorfismo genético.
- Factores Étnicos.

FASE II [2, 6,10]

En esta fase se busca obtener evidencia temprana de eficacia potencial de la molécula en estudio, por otro lado se evalúa la seguridad de esta a corto plazo. Para la evaluación de eficacia se usa como diseño principal el experimento clínico con asignación aleatoria y la introducción de grupos control, el estudio ya no se realiza en voluntarios sanos, sino en pacientes con la condición de interés. Los pacientes son incluidos bajo criterios de selección muy estrictos, que excluyen comorbilidad importante y pueden no representar en este momento la población final que será objeto del tratamiento. Los datos de eficacia que se obtienen no son suficientes para garantizar un cambio en el tratamiento a gran escala y necesitan confirmación mediante estudios con un tamaño de muestra más grande.

Estos estudios evalúan la relación dosis-respuesta, el periodo de dosificación y las respuestas específicas en tipos determinados de pacientes. También se evalúan desenlaces o variables de interés intermedios, como la disminución de niveles

plasmáticos de marcadores biológicos, concentración del fármaco en los tejidos o reducción en el tamaño de algún tumor por citar algunos ejemplos. Al tratarse de estudios piloto de eficacia y seguridad, las condiciones en las que se conducen son vigiladas de manera estricta y se requiere por parte de los voluntarios un cumplimiento total de las recomendaciones y esquemas terapéuticos.

En los estudios de fase II se pueden identificar dos fases:

- **FASE II-A**: Son estudios clínicos pilotos que nos ayudan a evaluar la eficacia (y seguridad) en una población de pacientes con la enfermedad o condición a tratarse, diagnosticarse o prevenirse, los objetivos de esta fase son encontrar la dosis-respuesta, el tipo de pacientes donde se indicaría, la frecuencia de administración y otras características de eficacia y seguridad, el número de sujetos generalmente no pasa de 200 y estos son seleccionados de una forma muy minuciosa.

- **FASE II-B**: Se evalúan la eficacia y seguridad, pero en un mayor número de sujetos (varios centenares) con la condición de interés, en la búsqueda específica de la dosis más eficaz que sea tolerada. Generalmente implica varios brazos de tratamiento y un brazo control que puede incluir placebo. De estos estudios se desprende la dosis que será usada en la fase 3 del desarrollo del medicamento, de ahí que se les denomine estudios pivote o base.

Los estudios de fase II por lo general son diseñados y conducidos como estudios de fase III; sin embargo el protocolo debe de especificar que se debe de realizar una evaluación temprana después de una proporción determinada de los sujetos que han sido reclutados o cuando el estudio haya transcurrido por un determinado periodo de tiempo.

Hoy en día estos estudios han cobrado mayor relevancia en países como México ya que la industria farmacéutica busca explorar los nuevos mercados en desarrollo en fases más tempranas de la investigación dejando las etapas que más se acercan a la comercialización a los mercados más grandes.

FASE III [2, 6,10]

Esta fase tiene como objetivos principales demostrar eficacia, seguridad o ambas, para esto se comparan dos intervenciones por ejemplo: A y B, B puede ser el tratamiento estándar, el placebo o el no administrar ninguna intervención, cuando se evalúa eficacia se pueden medir tres parámetros:

- Superioridad A es más efectivo que B
- Equivalencia A tiene un efecto similar a B
- No-Inferioridad A no es menos efectivo que B

Es por esta razón que la fase III es la fase que tiene un mayor costo durante el estudio y se vuelve una de las fases más importantes ya que esta nos dará la información necesaria para el registro y posterior comercialización del producto.

Los resultados de estudios llevados a cabo durante la fase III de desarrollo clínico, ofrecen la información y datos necesarios para dar soporte al inserto del producto o información para prescribir.

La fase III del desarrollo clínico ocupa un gran número de voluntarios de ahí que sea muy importante determinar correctamente el tamaño de muestra, algunos de los factores a considerar para obtener este tamaño de muestra son: diseño del estudio, probabilidad de error aceptada, universo de la muestra, costos, comportamiento de la variable entre otros.

Los estudios de fase III se pueden llevar a cabo en uno o en varios centros de investigación, los estudios multicéntricos son importantes ya que en estos se puede evaluar al medicamento en estudio en un menor tiempo posible, ya que evitamos los retrasos que genera el periodo de reclutamiento, la otra causa es que se cuenta con más evidencia que da soporte a la investigación, esto es posible ya que el medicamento es probado en diferentes centros con diversos voluntarios.

Las desventajas de los estudios multicéntricos son:

- El protocolo puede ser interpretado de distinta forma en cada centro.
- La población de pacientes varía entre los centros, especialmente entre países involucrados.
- Los equipos y procedimientos de medición varían entre los centros.
- Se necesita mucho personal administrativo y financiero para coordinar la implementación y monitoreo del estudio.

Todos estos factores acarrean variabilidad en este tipo de estudios, esto genera incertidumbre y disminuye la veracidad de los resultados.

FASE IV [2, 6,10]

La fase IV de un estudio clínico corresponde al seguimiento y monitoreo que se le da al medicamento que ha sido registrado, aprobado y que se está comercializando, exponiéndolo de esta manera a la población para la que fue dirigido, cabe mencionar que esta población es muy variada y el tamaño de la misma es muy grande.

Es en la fase IV cuando realmente se logra observar la efectividad del medicamento en cuestión ya que se está utilizando en condiciones reales las cuales incluyen medicación concomitante y enfermedades intercurrentes.

Este tipo de estudios siempre son acompañados de estudios farmacoeconómicos los cuales tienen como objetivo medir el éxito comercial que este tiene para la compañía que lo produce, en algunas ocasiones en los estudios de fase IV se llegan a encontrar nuevas indicaciones terapéuticas para la molécula, lo que genera el planteamiento de nuevas fases II o III que respalden las nuevas indicaciones.

El presente trabajo contempla todos aquellos aspectos referentes a los reportes de seguridad que son generados durante las fases de los estudios clínicos, de ahí la importancia de conocer las siguientes definiciones pertenecientes al área de farmacovigilancia las cuales nos darán una mayor comprensión de este trabajo en las siguientes secciones.

Farmacovigilancia

Podemos definir a la Farmacovigilancia como la aplicación de conocimientos y métodos epidemiológicos enfocados al estudio de efectos nocivos o en algunos casos efectos benéficos de medicamentos que son observados en fases I, II y III (Farmacovigilancia en estudios clínicos). Por otra parte tenemos que existe la Farmacovigilancia Postmarketing (Fase IV), esta se refiere a los estudios realizados una vez que empieza a comercializarse el medicamento, estos estudios nos ayudan a determinar patrones, perfiles, consumo, prescripción y cualquier otro ámbito relacionado con los medicamentos en una población determinada. Se emplean para saber que tanto se pueden transferir los conocimientos de las fases II y III a la práctica normal con una población más representativa.[14]

Para el año de 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la definió de la siguiente manera: "La notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos que se dispensan con o sin receta." En el año 2000 este término se redefine: "La Farmacovigilancia se ocupa de la detección, evaluación y prevención de las reacciones adversas de los medicamentos." [11,15]

Es en 2002 cuando se amplía su alcance: "La Farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes acerca de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes". [11]

Este es el concepto de farmacovigilancia según la NOM-220. A "la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes" (OMS 2002).[1]

De acuerdo a esto podemos aseverar que la Farmacovigilancia recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a eventos adversos de medicamentos a fin de conocer el perfil de seguridad del medicamento y evaluar la relación riesgo-beneficio.

Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM)

La Organización Mundial de la Salud ha definido como Reacción Adversa del Medicamento (RAM) a todo aquello que produzca un efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis, tratamiento o para la modificación de alguna función biológica. [16,17]

Una definición más actual es la de Evento Adverso del Medicamento (EAM), la OMS lo define como "cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento". Esto se refiere a cualquier signo, síntoma, síndrome o enfermedad que aparece o empeora en un sujeto (incluyendo resultados anormales de estudios de laboratorio y/o gabinete) posterior o durante el tiempo de uso de un medicamento o producto para la salud. [17]

Esta es la definición de Evento adverso/experiencia adversa según la NOM-220. A cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento. [1]

Clasificación de las RAM

A) Clasificación de las RAM en base a la dosis y su posibilidad de predicción.

Hoy en día la clasificación más usada por su carácter práctico y aceptada por la OMS es la de Rawlins y Thompson, quienes se basaron en dos aspectos básicos: La posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis. Así, agruparon las RAM en dos tipos, "A ó I" y "B ó II". [16,17]

Reacciones Tipo A (Augmented): También conocidas como reacciones tipo I o dosis dependiente, presentan efectos aumentados o exagerados de un fármaco. Se relacionan con la acción farmacológica del medicamento y por lo tanto tienen una incidencia relativamente alta (cerca de 80% de todas las RAM), son bastante predecibles, por lo que generalmente implican baja mortalidad. Las siguientes son reacciones de este tipo:

- **Sobredosis o Toxicidad:** La RAM se asocia con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de acción. El daño proveniente de prescripción y/o administración de dosis demasiado altas de un fármaco no constituye RAM; las únicas "sobredosis" en esta categoría son relativas y producidas por factores farmacocinéticos o alteraciones en el sistema de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos

- **Efecto colateral:** La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción.

- **Efecto secundario:** La RAM se relaciona con una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica primaria del fármaco.

- **Interacción de fármacos:** Se hace referencia a la modificación del efecto de fármaco por otro administrado antes, durante o después del primero. Estas modificaciones pueden ser farmacocinéticas, farmacodinámicas o farmacéuticas (interacción física y/o química de los fármacos al estar presentes en el mismo preparado). Aparte de las interacciones fármaco- fármaco, también ocurren interacciones fármaco-enfermedad o fármaco-alimentos. No todas las interacciones son indeseables, de hecho muchas resultan terapéuticamente útiles.

Reacciones Tipo B (Bizarres): También conocidas como reacciones tipo II o dosis no dependientes se consideran "bizarras" por no asociarse con la farmacología habitual del fármaco, apareciendo solo en ciertos individuos. Estas RAM son poco predecibles, excepto cuando hay agregación familiar. Son relativamente raras y dependen poco de la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no detectarse en los estudios iniciales de un fármaco, pues incluyen un número limitado de individuos.

Reacciones de tipo B:

- **Intolerancia:** Presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante un fármaco, que puede tener una base genética o representar el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva dosis-respuesta. Conceptualmente, la intolerancia no difiere de la hipersensibilidad, siendo clave la ausencia primaria de manifestaciones inmunológicas.

- **Reacciones Idiosincrásicas:** Reacciones no características, inexplicables por la farmacología común del fármaco. El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Estas RAM suelen tener base genética, no hay diferencia clara entre las reacciones idiosincrásicas y las de intolerancia, aunque se asume que en la segunda los efectos pueden ocurrir potencialmente en cualquier individuo (dada la dosis suficiente), mientras que las reacciones "idiosincrásicas" por ser cualitativamente diferentes ocurren solo en individuos particulares.

- **Hipersensibilidad o Alergia:** Reacciones de origen inmunológico, como por ejemplo, la anafilaxia por uso de penicilina. La "sensibilidad cruzada" es un fenómeno por el que una RAM se presenta no solo ante cierto fármaco, sino también con otras químicamente relacionadas.

La clasificación de Rawlins y Thompson no da cabida a algunos efectos nocivos derivados del uso correcto de fármacos, por lo que se ha propuesto adicionar tres grupos:

- **Reacciones de Tipo C (Continues/Chronic):** Dosis y tiempo dependientes. Son reacciones continuas relacionadas con el uso prolongado de un fármaco. Entre estas, se pueden clasificar la dependencia a ansiolíticos, la nefropatía por analgésicos o la discinesia tardía por anti psicóticos. Generalmente son bastante predecibles.

- **Reacciones de Tipo D (Delayed):** Se presentan como reacciones demoradas o tardías con efectos nocivos que solo se manifiestan a muy largo plazo, aún si su desarrollo puede comenzar ya desde las primeras etapas de la terapia. Estas reacciones incluyen la teratogénesis y la carcinogénesis. Son relativamente raras en la actualidad, se suele limitar al máximo el uso de este tipo de fármacos durante el embarazo.

- **Reacciones de Tipo E (End of use):** Asociadas al cese de uso; suceden como reaparición "rebote", usualmente magnificada, de una manifestación clínica que ya se había abolido o atenuado por el tratamiento; estas reacciones dependen del ajuste fisiológico del organismo a la administración del fármaco.

B) Clasificación de las RAM de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica.

De acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica o severidad, las reacciones adversas se clasifican en:

Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento ni antídoto, generalmente son de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de suspensión del medicamento.

Moderadas: Interfiere con las actividades habituales del paciente sin amenazar directamente la vida del mismo. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa. Puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales.

Graves (serias): Cualquier manifestación que se presente con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que:

- Pone en peligro la vida del paciente.
- Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

Letales: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

C) Clasificación de las RAM según la causalidad.

La causalidad de una reacción adversa se puede definir como la relación causa-efecto en la individualización del fármaco asociado con un evento adverso determinado o bien como la relación etiológica entre la exposición a un medicamento y la aparición de un efecto adverso. De acuerdo con la OMS la causalidad de una reacción adversa puede asumir las siguientes categorías:

Definitiva: Acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, que se produce con una secuencia temporal plausible respecto a la administración del fármaco, y que no puede ser explicada por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias químicas. El acontecimiento debe ser definitivo farmacológica o fenomenológicamente, utilizando si es necesario el proceso de re-exposición, el cual debe ser siempre positivo.

Probable: Acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad interconcurrente, ni a otros fármacos o sustancias y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

Posible: Acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, con una secuencia temporal de administración del fármaco razonable, pero que puede explicarse también por la enfermedad concurrente o por otros fármacos y sustancias. La información sobre la retirada puede no existir o ser confusa.

Improbable: Acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, con secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede explicarse de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

Condicional/no clasificada: Acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa para este tipo de reacciones es necesario tener más datos para una apropiada evaluación.

No evaluable/inclasificable: Notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser completada o verificada. [17]

Por otra parte en los siguientes párrafos encontraremos las definiciones contenidas en la NOM-220 respecto a clasificación de Reacciones Adversas a Medicamentos las cuales son muy similares a las encontradas en la literatura

Definiciones NOM-220 COFEPRIS

Clasificación de las sospechas de reacciones adversas.

Las sospechas de reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

- Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
- Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario re administrar el medicamento.
- Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.
- Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

- Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.

- No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

- Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
- Graves (serio). Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

  - Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
  - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
  - Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
  - Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
  - Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

El conjunto de definiciones enlistado es muy similar al encontrado en las demás agencias regulatorias (EMEA, FDA), las diferencias radican principalmente en la traducción de estos conceptos al idioma destino, por lo que no afectan al entendimiento por parte del usuario final. La OMS emite estas definiciones mismas que son retomadas por las diversas agencias regulatorias para emplearlas en sus regulaciones. Por lo que no hay gran diferencia entre las definiciones de un determinado país y las de otro. [18]

METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo escrito se realizó una investigación retrospectiva biblio-hemerográfica y electrónica acerca de los datos de seguridad que son emitidos por los patrocinadores de los ensayos clínicos los cuales son enviados a las diferentes entidades regulatorias sanitarias en todo el mundo, principalmente Europa, Estados Unidos y México.

El presente trabajo describe el origen, antecedentes, desarrollo actual y algunas perspectivas a futuro que envuelven no sólo a los reportes de seguridad, sino también a algunos aspectos importantes de la investigación clínica.

Se consultaron libros, artículos y principalmente lo reportado en internet, siendo esté último recurso el que proporcionó mayor información, las páginas de internet de las distintas agencias como lo son COFEPRIS, EMEA y FDA aportaron la pauta requerida para poder realizar una investigación que contenga los estándares internacionales científicos y éticos necesarios para su comprensión.

La información recabada fue leída, analizada, segregada y documentada con el objetivo de que el presente trabajo escrito contenga información clara, breve y concisa referente al tema de estudio. De tal manera que se pueda generar un documento de utilidad para la población en general y para los profesionales de la salud.

RESULTADOS

Los resultados de este trabajo escrito serán divididos y presentados en tres partes, las cuales corresponderán a las entidades regulatorias en estudio (COFEPRIS, EMEA y FDA) , en cada una de estas partes se describirá a detalle todos los requerimientos técnicos que solicita cada una de estas entidades respecto al tema de reportes de seguridad en ensayos clínicos.

COFEPRIS

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud con autonomía técnica, administrativa y operativa, que tiene como visión y misión los siguientes puntos.

Visión

México tendrá una autoridad nacional para la protección contra riesgos sanitarios confiable y eficaz, destacada por su capacidad técnica, operativa y regulatoria así como por su compromiso con el desarrollo humano y profesional de su personal. La COFEPRIS establecerá e implementará políticas, programas y proyectos al nivel de la mejor práctica internacional, en coordinación efectiva con los diferentes actores del ámbito público, privado y social, para prevenir y atender los riesgos sanitarios, contribuyendo así a la salud de la población.

Misión

Proteger a la población contra riesgos a la salud provocados por el uso y consumo de bienes y servicios, insumos para la salud, así como por su exposición a factores ambientales y laborales, la ocurrencia de emergencias sanitarias y la prestación de servicios de salud mediante la regulación, control y prevención de riesgos sanitarios.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SERES HUMANOS

Derivado del artículo 4º párrafo tercero de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos que establece que "Toda persona tiene derecho a la protección de la salud" y del artículo 26 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal se crea la Secretaría de Salud como una autoridad sanitaria, misma que ejercerá las atribuciones de regulación, control y fomento sanitarios conforme a la Ley General de Salud (LGS) y demás ordenamientos aplicables que le corresponden a dicha dependencia, a través de un órgano desconcentrado denominado Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

La COFEPRIS cuenta con una unidad administrativa denominada Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), misma que se encarga de: Expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o rehabilitatoria.

La CAS a través del Área Técnica de Evaluación de Protocolos de Investigación en Seres Humanos, se encarga de registrar, evaluar y emitir el dictamen correspondiente respecto a la información de la "solicitud de autorización de protocolos de investigación en seres humanos", sometida por los usuarios (industria farmacéutica, organizaciones de investigación por contrato, terceros autorizados para intercambiabilidad de medicamentos, instituciones de salud, investigadores independientes, entre otros) a través del Centro Integral de Servicios (CIS) de la COFEPRIS.

En el Título Quinto de la LGS, se establecen los lineamientos y principios a los cuales debe someterse la investigación en materia de salud que involucre seres humanos o muestras biológicas derivadas de estos; De este Título deriva el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el cual establece que:

1. La investigación en materia de salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud y para incrementar su productividad, conforme a las bases establecidas en la Ley;

2. El desarrollo de la investigación para la salud debe atender a aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación y requiere del establecimiento de criterios técnicos para regular la aplicación de los procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella.[1]

ALCANCE

Regular en el territorio nacional la investigación en materia de salud que involucre seres humanos y (o) muestras biológicas de estos, con la finalidad de contribuir en aquellos aspectos de su competencia para salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los sujetos humanos, pasados, actuales y potenciales involucrados en las investigaciones en salud, considerando los intereses y necesidades de los investigadores, así como los requerimientos de la Autoridad Sanitaria.

Para el tema de investigación para la salud en humanos dentro del marco legal nacional existen 6 documentos fundamentales, en estos documentos se describen los requerimientos mínimos necesarios a cumplir para poder llevar a cabo ensayos clínicos, los documentos a presentar son los siguientes: [1]

- Ley General de Salud (LGS)
- Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, Del expediente clínico
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
- Lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas

Ley General de Salud [1]

Publicada por el presidente Miguel de la Madrid Hurtado el 1° de Julio de 1984. Actualmente cuenta con 482 artículos organizados en 18 títulos. La última reforma fue firmada por el Poder Ejecutivo Federal en persona del presidente constitucional de los Estados Unidos Mexicanos Felipe Calderón Hinojosa el 02 de Marzo del 2012 y publicada en el Diario Oficial de la Federación el 05 de Marzo del 2012, mismo día de su entrada en vigor.

Art. 58 V bis: “Información a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos”

Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 Del Expediente Clínico [1]

José Ignacio Campilla García Rubio Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización y Regulación de Fomento Sanitario publica el 7 de Diciembre de 1998 en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de esta Norma Oficial Mexicana. Posteriormente publica el 14 de Septiembre de 1999 esta Norma Oficial Mexicana, entrando ese mismo día en vigor; se compone de 15 apartados y tiene por objetivo establecer los criterios científicos, tecnológicos y administrativos obligatorios en la elaboración, integración, uso y archivo del expediente clínico.

Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. [1]

Que con fecha 26 de enero de 1998, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Después de llevar a cabo la revisión y análisis de estos tres documentos (**LGS y NOM-168 y NOM-177**) pudimos observar que ninguno contiene información relacionada a reportes periódicos de seguridad en ensayos clínicos, tampoco contienen la forma de cómo reportar eventos adversos sólo mencionan que se lleven a cabo los reportes tal y como lo dicta la Secretaría de Salud, por lo que se tornan innecesarios para la resolución de los objetivos planteados al inicio de este trabajo escrito.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [1]

Miguel de la Madrid Hurtado, Presidente Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos publica este Reglamento en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1984, iniciando la vigencia el 1° de Junio del mismo año, con la finalidad de reglamentar el párrafo tercero del artículo 4° constitucional. Cuenta con 152 Artículos organizados en 9 títulos más 2 artículos transitorios, su última revisión fue el 23 de Diciembre del 1986 quedando publicado el 07 de Enero de 1987 en el Diario Oficial de la Federación.

Dentro de este documento podemos encontrar información concerniente al tema en estudio de este trabajo escrito, el **artículo 64** del título tercero establece lo siguiente:

ARTÍCULO 64.- En el desarrollo de las investigaciones contempladas en este Título deberán cumplirse las obligaciones siguientes:

I.- El investigador principal informará a la Comisión de Ética de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación;
II.- El titular de la institución, a su vez, notificará a la Secretaría la presencia de cualquier efecto adverso, dentro de un plazo máximo de 15 días hábiles siguientes a su presentación;
III.- El investigador principal, la Comisión de Ética, los funcionarios facultados de la institución de atención a la salud de que se trate o la Secretaría, deberán suspender o cancelar la investigación ante la presencia de cualquier efecto adverso que sea impedimento desde el punto de vista ético para continuar con el estudio;
IV. La institución de atención a la salud rendirá a la Secretaría un informe dentro de los 15 días hábiles siguientes a aquél en que se haya acordado la suspensión o cancelación del estudio, que especifique el efecto advertido, las medidas adoptadas y secuelas producidas, y
V. Las demás que señalen las normas técnicas que al efecto emita la Secretaría.

Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia [1]

Ernesto Enríquez Rubio Presidente del Comité Consultivo nacional de Normalización y Regulación de Fomento Sanitario publica el 27 de Noviembre de 2002 el anteproyecto de esta Norma Oficial Mexicana. Posteriormente, con fecha del 7 de Agosto de 2003 publica

en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de esta Norma Oficial Mexicana (con la finalidad de que dentro de los siguientes 60 días naturales, los interesados presenten sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario). Entra en vigor 60 días naturales después de su publicación en el Diario Oficial de la Federación el día 27 de Julio de 2004.

Esta norma se compone de 11 apartados en los cuales se establecen los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la farmacovigilancia; es en el quinto y sexto apartado donde viene información correspondiente a reportes de seguridad en los estudios clínicos, a continuación se describen dichos puntos de la norma.

5. Notificación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos

5.3 En el caso de los estudios clínicos, la obligación del reporte de las sospechas de las reacciones adversas durante la realización de los mismos recae conjuntamente en la Industria Químico Farmacéutica que los patrocine y en los Centros de Investigación que realicen el estudio.
5.5 Las notificaciones de las sospechas de las RAM deberán llevarse a cabo en los periodos que a continuación se estipulan:
5.5.1 En los estudios clínicos.
5.5.1.1 Las reacciones adversas graves (serias) o letales que ocurran en investigaciones clínicas deben ser reportadas inmediatamente. Las autoridades regulatorias deben ser notificadas por escrito (incluso por fax o correo electrónico) tan pronto sea posible durante los siete días naturales después del primer conocimiento por parte del patrocinador, seguido de un informe tan completo como sea posible durante los ocho días naturales adicionales.
5.5.1.2 Las reacciones adversas leves o moderadas esperadas e inesperadas, deberán notificarse con el resumen final del estudio que incluye a todos los sitios de investigación.
5.5.1.3 Reportes de seguridad internacionales de estudios clínicos deberán enviarse al CNFV con el producto en investigación a partir del momento de la aprobación del centro de investigación y hasta el cierre del estudio en México cada 6 meses.

6. Actividades de farmacovigilancia

6.1.3 Informar las sospechas de reacciones adversas al CNFV, dentro del tiempo fijado por las autoridades de acuerdo a lo establecido en el apartado 5 de la norma.

6.1.4 Los titulares del registro deben realizar reportes periódicos de seguridad para todos los medicamentos autorizados, siguiendo los lineamientos internacionales (ICH) y se enviarán:

6.1.4.1 Cada seis meses durante los primeros dos años a partir de la fecha de autorización.

6.1.4.2 Los tres años siguientes un reporte anual.

6.1.4.3 Después cada cinco años.

6.1.5 Los reportes periódicos de seguridad deberán ser enviados al CNFV en los tiempos establecidos, asegurándose de que dicho reporte contenga:

6.1.5.1 Breve monografía del medicamento comercializado con los nombres genérico y comercial.

6.1.5.2 Forma farmacéutica.

6.1.5.3 Periodo del informe y fecha del mismo.

6.1.5.4 Información relevante acerca del medicamento (ficha técnica de seguridad): número total de casos reportados, número de casos por cada tipo de reacción adversa, número y descripción de las características de las reacciones adversas graves (serias), reacciones adversas nuevas incluyendo la naturaleza, frecuencia y la gravedad de la reacción y el número de unidades comercializadas del medicamento, así como cualquier dato que pueda ayudar a estimar el número de pacientes expuestos.

7. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta Norma Oficial Mexicana es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

7.1 ICH E2E-. Planificación de Farmacovigilancia. Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano, 2003.

7.2 ICH-E2A. Seguridad Clínica de Gestión de Datos: Las definiciones y normas para expedir reportes. Conferencia Internacional sobre la Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano, 1994.

7.3 ICH-E6. Buenas Prácticas Clínicas: Guía consolidada. Conferencia Internacional sobre la Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano, 1996.

LINEAMIENTOS PARA CUMPLIR LA BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS EN INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD [1]

Que todo estudio clínico en cualquier fase de investigación para el empleo de insumos para la salud, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos o muestras biológicas de seres humanos, para su realización, deberá apegarse a lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en los lineamientos de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) para las Buenas Prácticas Clínicas (ICH-E6-R1), y demás disposiciones aplicables, lo cual deberá quedar debidamente plasmado en el Protocolo de Investigación y demás documentos necesarios para su autorización.

Que toda investigación, ensayo o estudio clínico, en cualquiera de sus fases, para el empleo de insumos para la salud, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos o muestras biológicas de seres humanos, con fines de investigación científica, deberá contar con autorización de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Que un estudio clínico es cualquier investigación que involucre seres humanos o muestras biológicas derivadas de seres humanos, donde se pretenda descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o dispositivos médicos, y/o identificar las reacciones adversas de un producto en investigación, y/o la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación con el objeto de establecer su eficacia y seguridad. El término ensayo o estudio clínico e investigación para la salud, son considerados sinónimos.

3.6 El investigador principal tiene la responsabilidad de reportar todo evento adverso derivada de la investigación de acuerdo a lo establecido en la NOM-220-SSA1-2002, “Instalación y operación de la farmacovigilancia” y demás disposiciones aplicables;

EMEA

La Unión Europea (UE) se compone de 27 Estados miembros: Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Portugal, España, Reino Unido, Finlandia, Suecia, Austria, Chipre, Estonia, Letonia, Lituania, Malta, Polonia, Eslovaquia, Eslovenia, República Checa, Hungría, Rumania y Bulgaria.[3]

La Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) fue creada en 1995. Tiene sede en Londres y opera como un organismo descentralizado de la UE. La EMEA es presidida por un consejo de administración independiente cuyos miembros son nombrados para actuar en favor del interés y bienestar de la población. [3]

La Junta de 35 miembros, establece el Presupuesto de la Agencia, aprueba el programa anual de trabajo y es responsable de garantizar que la agencia trabaje y coopere eficaz y exitosamente con aquellas organizaciones asociadas y no asociadas a la UE. Los miembros no representan a ningún gobierno, organización o sector. [3]

La EMEA es responsable del procedimiento centralizado de autorización o procedimiento de autorización comunitario para medicamentos de consumo humano, este procedimiento de autorización es válido en toda la UE, lo que significa que un medicamento que es autorizado para la venta en un país puede ser autorizado en otros mediante el compromiso de reconocimiento de validez de la autorización original. [3]

Los ensayos clínicos en la UE se basan principalmente en guías de la ICH y en las directivas las cuales marcan las pautas mínimas necesarias para realizar investigación clínica en humanos, el tema de seguridad en ensayos clínicos está normado por los siguientes documentos:

- ICH E2A Manejo de Datos de Seguridad Clínica, Definiciones y Estándares para Expedir Reportes.
- ICH E2F Guía para Desarrollo y Actualización de Reportes de Seguridad.
- DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO.
- DIRECTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO.

Cabe mencionar que la EMEA durante su plan de trabajo para 2012 ha puesto en vigor una nueva legislación para el tema de seguridad (Farmacovigilancia) durante el mes de julio, esto con el objetivo de promover y proteger la salud pública a través del fortalecimiento del sistema europeo de monitorización de la seguridad y del balance riesgo-beneficio de los medicamentos.[19]

La Agencia y sus socios han definido las prioridades oportunas derivadas de la aplicación gradual de la legislación, en consonancia con la disponibilidad de recursos. Las actividades que contribuyen a la salud pública son las que reciben la máxima prioridad, seguidas de las que fomentan la transparencia y mejoran la comunicación, y de las medidas destinadas a la simplificación de los procesos.[19]

Es importante señalar que el ámbito de la nueva legislación sobre farmacovigilancia va mucho más allá del alcance tradicional de la farmacovigilancia en materia de medicamentos para uso humano. Aunque la nueva legislación introduce modificaciones o adiciones importantes a los cometidos habituales de la farmacovigilancia, también influye directamente en muchos aspectos del proceso regulador relacionados con la seguridad del paciente que históricamente no se han considerado como farmacovigilancia.[19]

La mayor parte de la labor de farmacovigilancia que actualmente realiza la Agencia Europea está relacionada con unos 600 productos para uso humano, autorizados con arreglo al procedimiento centralizado. El cambio más importante en la nueva legislación es la participación directa de la Agencia en la farmacovigilancia de los productos autorizados a nivel nacional.[19]

La presentación de los resultados para la parte de la EMEA será dividida en tres secciones:

a) Guía ICH E2A y Guía ICH E2F.
   Directiva 2001/83/CE y Directiva 2001/20/CE
b) Nueva legislación Europea sobre Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.(Cambios principales)
   Directiva 2010/84/UE, Reglamento (UE) Nº 1235/2010, Reglamento de ejecución (UE) Nº 520/2012.
c) Base de datos: EudraCT y www.clinicaltrialsregister.eu

A continuación se mencionarán los puntos más importantes de estos documentos en cuanto a reportes de seguridad en investigación clínica se refiere.

SECCIÓN a)

ICH E2A Manejo de Datos de Seguridad Clínica, Definiciones y Estándares para Expedir Reportes [9]

Esta guía establece las definiciones y terminología perteneciente al tema de seguridad en ensayos clínicos, con la finalidad de que esta sea homogénea y contribuya de una forma sustancial a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) ha sido redactada bajos las normativas CIOMS-I y CIOMS- II, hoy en día hay dos cuestiones fundamentales para la gestión de datos en seguridad en ensayos clínicos siendo el objetivo de esta guía la armonización de los términos involucrados en seguridad clínica.

- Desarrollo de definiciones estandarizadas para la uniformidad de la presentación de los reportes de seguridad.
- Establecer un mecanismo adecuado para el manejo de los reportes expedidos.

Plazos para reportar

1. Sospechas de Reacciones Adversas Medicamentosas letales o que amenazan la vida

Este tipo de reacciones debe de notificarse a la entidad reguladora correspondiente tan pronto como sea posible, la notificación puede ser por teléfono, fax o por escrito a más tardar 7 días naturales después del conocimiento por parte del patrocinador de la primera aparición de la reacción.

Se tiene un plazo de 8 días naturales para entregar un informe que debe incluir la evaluación e implicación de la importancia de los resultados, debe contener la experiencia previa relevante con este medicamento o con algún otro similar.

2. Todas las demás Sospechas de Reacciones Adversas Serias

Las reacciones adversas serias que no son fatales y que no amenazan la vida deben ser reportadas tan pronto como sea posible y a más tardar en 15 días naturales a partir del conocimiento por parte del patrocinador de la primera aparición de la reacción.

3. Criterios mínimos para reportar

Información para la descripción y evaluación final del caso, esta información puede no estar disponible en los informes ya que estos fueron sometidos con anterioridad. Estos reportes se deben someter en las fechas establecidas y deben contar con la siguiente información: identificación del paciente, del medicamento sospechoso, fuente de la notificación y un evento que se pueda identificar como grave e inesperado.

¿Cómo reportar?

El formulario CIOMS-I ha sido ampliamente aceptado para reportar eventos adversos debido a que su estructura contiene información básica fundamental para la evaluación de los casos, estos reportes deben ser enviados a las agencias regulatorias correspondientes (en países donde la molécula se encuentre en desarrollo).

ANEXO 1
DATOS CLAVE PARA EL REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS SERIAS

1. Datos del Paciente

Iniciales.
Otro dato de identificación (número en la investigación clínica).
Género.
Edad y / o fecha de nacimiento.
Peso.
Altura.

2. Datos del medicamento sospechoso

Marca Comercial.
Nombre Común Internacional.
Número de Lote.
Razón por la que fue prescrito.
Forma y Dosis Farmacéutica.
Régimen de dosificación diario (mg, ml, mg / kg).
Vía de administración.
Fecha y hora de inicio del tratamiento.
Fecha y hora de suspensión del tratamiento o duración del tratamiento.

3. Otros tratamientos

Medicamentos concomitantes (incluyendo medicamentos de libre venta y productos no medicinales).

4. Descripción de la reacción adversa

Descripción completa de la reacción, en esta se debe incluir la parte del cuerpo afectada, la gravedad, descripción de signos y síntomas presentados; estos datos son necesarios para la evaluación y diagnóstico final de la reacción.
Fecha de inicio de la reacción.
Fecha de término o tiempo de duración de la reacción.
Información del retiro y re exposición al medicamento si es que la hubo.
Tipo de asistencia requerida (especificar el tipo asistencia y si fue necesaria la hospitalización).
Resultados: Información sobre la recuperación y las secuelas así como de los tratamientos que pudieron haber sido requeridos, pruebas de laboratorio entre otros, describir si la reacción derivó en deceso del individuo y si es así se debe de incluir un la autopsia un reporte que contenga toda la información posible que pudiera relacionar al medicamento así como historial médico, alergias, adicciones y antecedentes familiares, entre otros.

5. Información de quien reporta

Nombre.
Dirección.
Teléfono.
Profesión (especialidad).

6. Datos del Patrocinador / Empresa

Fuente del Reporte: ¿Fue espontánea, a partir de la investigación clínica (detalles), de la literatura (copia), otra?
Fecha en que se reportó el evento por primera vez (patrocinador/fabricante).
País de origen del evento.
Tipo de informe presentado a las autoridades: inicial, de seguimiento (primero, segundo).
Nombre y dirección del patrocinador / fabricante / empresa.
Nombre, dirección, teléfono, fax y persona a contactar.

Código de regulación o número de expediente de autorización, comercialización o investigación clínica en proceso para el producto sospechoso (IND, CTX o NDA Número de identificación de Patrocinador o Fabricante.

ICH E2F Guía para Desarrollo y Actualización de Reportes de Seguridad [9]

Esta guía pretende ser un estándar común para el desarrollo y presentación de informes periódicos de seguridad para fármacos en desarrollo y también para aquellos que son comercializados y se encuentran bajo estudio. Agencias Regulatorias en Estados Unidos y en la UE consideran que los DSUR (Development Safety Update Report "Desarrollo y Actualización de Reportes de Seguridad") deben ser presentados anualmente. Esta guía define las recomendaciones de contenido y formato de un DSUR, proporciona un resumen de los puntos a considerar en la redacción, preparación y presentación del mismo.

Durante el desarrollo de un fármaco en investigación el análisis periódico de los datos de seguridad es crucial, ya que esta información nos permite la evaluación continua del riesgo en los sujetos de estudio; es importante informar con periodicidad a las agencias regulatorias ya que de esta forma podemos observar la evolución del perfil de seguridad del fármaco o medicamento en cuestión y así podemos dar a conocer las medidas y propuestas adoptadas para abordar las interrogantes en temas de seguridad.

En la actualidad, las leyes y reglamentos de algunos países exigen la presentación de este reporte. Sin embargo, existen diferencias significativas en estos informes ya sea en el contenido, periodicidad y en los tecnicismos que solicita cada agencia, este fenómeno demanda la creación y existencia de un reporte o formato estándar que ayude a garantizar un reporte completo, uniforme y de alta calidad para todas las agencias regulatorias.

El objetivo principal del DSUR es presentar una evaluación exhaustiva y reflexiva de la información de seguridad del fármaco bajo investigación, esta información es recopilada por un determinado periodo de tiempo y nos permite conocer los factores de riesgo que existen o que pudieran llegar a presentarse en cuanto a la seguridad del medicamento se refiere, de esta forma se puede conocer si es conveniente hacer nuevas recomendaciones o indicaciones para su administración o uso y así desarrollar nuevos programas de estudio para este fármaco.

Un DSUR debe ser conciso y proporcionar la información necesaria a las agencias regulatorias para que estas se aseguren que la industria farmacéutica está dando el seguimiento adecuado al tema de seguridad en medicamentos. Todos los problemas de seguridad descubiertos durante el período del informe deben ser discutidos en el contenido del reporte (DSUR), sin embargo, no se debe utilizar esta información para proporcionar nueva información de seguridad hasta que sea evaluada y avalada por un comité.

Actualmente, algunos países y regiones pertenecientes a ICH aceptan que se presente un informe periódico de seguridad actualizado (PSUR) para cumplir con los requisitos nacionales y regionales de reportes periódicos informando la seguridad de los medicamentos aprobados. Aunque el enfoque del DSUR es sobre fármacos en investigación, puede haber superposición entre el contenido de DSUR y PSUR, esperándose algunas duplicaciones de información.

Por ejemplo, la información obtenida del mercadeo (reportada en PSUR) puede ser relevante para el desarrollo clínico, y por tanto reportada en el DSUR; los hallazgos sobre seguridad de los ensayos clínicos conducidos usando medicamentos comercializados podrían ser incluidos en el DSUR, pero también serían pertinentes para la seguridad post-comercialización y se reportarían en PSUR. Ambos reportes (PSUR y DSUR) deben ser lo suficientemente exhaustivos, comprensibles e independientes ya que cada uno tiene temas de interés, periodos de tiempo en entrega y destinatarios diferentes.

Cuando se realizan ensayos clínicos en diferentes países y la fecha en la que se realizó el primer ensayo clínico en un país es diferente a la fecha en que se realizó por primera vez en otro país se debe de tomar la fecha en la que fue autorizado el primer ensayo clínico en el primer país para presentar el DSUR, esta fecha es conocida como "Fecha de Desarrollo Internacional del Estudio" (DIBD por sus siglas en inglés) se utiliza para determinar el inicio del período anual para el DSUR. Esta fecha es la primera autorización del patrocinador para llevar a cabo un ensayo clínico en cualquier país del mundo, este informe debe de ser anual.

Presentación de DSUR

A continuación se menciona la tabla recomendada de contenidos, incluye la numeración de las secciones que debe de llevar el reporte:

Portada

Resumen general

Índice

1. Introducción
2. Estado de aprobación de comercialización en todo el mundo
3. Medidas adoptadas en el período por razones de seguridad
4. Cambios a la información de seguridad
5. Inventario de ensayos clínicos en curso y finalizados durante el período
6. Exposición acumulada estimada
   6.1 Exposición acumulada de sujetos en el desarrollo del programa
   6.2 La exposición del paciente a partir de la experiencia de mercadeo
7. Datos de Listados de acontecimientos y tablas resumen
   7.1 Información de referencia
   7.2 Listado de acontecimientos de reacciones adversas seria durante el período
   7.3 Tablas resumen de los efectos adversos serios acumulados
8. Resultados significativos de los ensayos clínicos durante el periodo
   8.1 Ensayos clínicos finalizados
   8.2 Ensayos clínicos en curso
   8.3 A largo plazo y de seguimiento
   8.4 Otros usos terapéuticos de los medicamentos en investigación
   8.5 Nuevos datos de seguridad relacionados con la combinación de tratamientos
9. Resultados de seguridad de Estudios no intervencionales
10. Otro ensayo clínico / Información de Seguridad del Estudio
11. Resultados de seguridad provenientes de Experiencia de Mercadeo
12. Datos no clínicos
13. Literatura
14. Otros DSUR´s
15. Falta de eficacia
16. Información específica de la Región
17. Información de última hora
18. Evaluación de la seguridad global
   18.1 Evaluación de los riesgos
   18.2 Consideraciones Riesgo-Beneficio
19. Resumen de riesgos importantes

20. Conclusiones
Apéndices del DSUR

DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO [20]

Esta directiva es un documento que establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, la finalidad de este escrito en el ámbito de seguridad es garantizar que los medicamentos sean confiables tras su comercialización ya que los sistemas de farmacovigilancia existentes en la comunidad deben adaptarse permanentemente al progreso científico y técnico, se publicó el 06 de noviembre de 2001 y contiene 130 artículos divididos en 14 títulos más 3 anexos complementarios.

El tema de interés parea este trabajo escrito son los reportes de seguridad en los ensayos clínicos, este rubro es detallado en el título noveno de este documento, a continuación detallaremos los aspectos más importantes de este título:

Artículo 104

1. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a conservar informes detallados de todas las presuntas reacciones adversas que se produzcan en el interior de la Comunidad o en un tercer país.

2. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a registrar y a notificar inmediatamente a la autoridad competente del Estado miembro en cuyo territorio se haya producido el incidente, y a más tardar dentro de los 15 días naturales siguientes a la recepción de la información, todas las presuntas reacciones adversas graves que le hayan sido comunicadas por profesionales sanitarios.

3. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a registrar y a notificar inmediatamente a la autoridad competente del Estado miembro en cuyo territorio se haya producido el incidente, y a más tardar dentro de los 15 días naturales siguientes a la recepción de la información.

4. El titular de la autorización de comercialización garantizará que todas las presuntas reacciones adversas graves inesperadas que se produzcan en el territorio de un tercer

país, de las que tengan conocimiento a través de un profesional de los servicios sanitarios, sean notificadas inmediatamente de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106, de manera que estén a disposición de la Agencia y de las autoridades competentes de los Estados miembros en los que está autorizado el medicamento, y a más tardar dentro de los 15 días naturales siguientes a la recepción de la información.

6. Salvo que se hayan establecido otros requisitos como condición al conceder la autorización de comercialización, o con posterioridad, con arreglo a las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106, las notificaciones de todas las reacciones adversas deberán presentarse a la autoridad competente en forma de informe periódico actualizado en materia de seguridad, inmediatamente cuando éste lo solicite o bien en intervalos regulares con la siguiente periodicidad: semestralmente durante los dos primeros años siguientes a la autorización, anualmente durante los dos años siguientes y una vez en el momento de producirse la primera renovación. A partir de ese momento, los informes periódicos actualizados en materia de seguridad se presentarán a intervalos de cinco años, junto con la solicitud de renovación de la autorización. Los informes periódicos actualizados en materia de seguridad deberán incluir una evaluación científica de los beneficios y riesgos asociados al medicamento.

Artículo 105

1. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, establecerá una red de proceso de datos a fin de facilitar el intercambio de información sobre farmacovigilancia relativa a los medicamentos comercializados en la Comunidad, y que permita que todas las autoridades competentes compartan la información al mismo tiempo.

2. Haciendo uso de la red prevista en el apartado 1, los Estados miembros velarán por que las notificaciones sobre presuntas reacciones adversas graves que se hayan producido en su territorio sean transmitidas a la Agencia y a los demás Estados miembros inmediatamente, y a más tardar dentro de los 15 días naturales siguientes a su notificación.

3. Los Estados miembros velarán por que se pongan inmediatamente a disposición del titular de la autorización de comercialización, y a más tardar dentro de los 15 días naturales siguientes a su notificación, las notificaciones sobre las presuntas reacciones adversas graves que se hayan producido en su territorio.

Artículo 106

1. A fin de facilitar el intercambio de información acerca de la farmacovigilancia en la Comunidad, la Comisión elaborará, previa consulta a la Agencia, a los Estados miembros y a las partes interesadas, orientaciones sobre recopilación, verificación y presentación de informes sobre reacciones adversas, incluyendo los requisitos técnicos en materia de intercambio electrónico de información sobre farmacovigilancia de conformidad con las disposiciones acordadas internacionalmente y publicarán una referencia a una terminología médica internacionalmente aceptada.

Artículo 107

1. Si como resultado de la evaluación de los datos sobre farmacovigilancia, un Estado miembro considera que una autorización previa a la comercialización debe suspenderse, retirarse o modificarse de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106, informará inmediatamente de ello a la Agencia, a los demás Estados miembros y al titular de la autorización de comercialización.
2. En casos de urgencia, el Estado miembro de que se trate podrá suspender la autorización de comercialización de un medicamento, siempre que informe de ello a la Agencia, a la Comisión y a los demás Estados miembros, a más tardar el primer día hábil siguiente.

DIRECTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO [20]

Esta directiva se publicó el 4 de abril de 2001 cuenta con 24 artículos y el contenido de esta es referente a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, a continuación se hará énfasis a la parte de seguridad en ensayos clínicos en esta guía.

Artículo 16
Comunicación de acontecimientos adversos

1. El investigador comunicará inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo cuando se trate de los señalados en el Protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieren comunicación inmediata. La comunicación inmediata irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. En las comunicaciones inmediatas y en las posteriores se identificará a los sujetos del ensayo mediante un código de número.

2. Los acontecimientos adversos y/o los resultados de laboratorio anómalos calificados en el Protocolo como determinantes para las evaluaciones de seguridad se comunicarán al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los períodos especificados en el Protocolo.

3. En caso de que se haya comunicado el fallecimiento de un sujeto en un ensayo clínico, el investigador proporcionará al promotor y al Comité ético toda la información complementaria que le soliciten.

4. El promotor llevará unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a los Estados miembros en cuyo territorio se esté realizando el ensayo clínico cuando éstos así lo soliciten.

Artículo 17
Comunicación de reacciones adversas graves

1. a) El promotor se encargará de que cualquier información importante sobre sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que hayan causado o puedan causar la muerte se registre y se comunique lo antes posible a las autoridades competentes de todos los Estados miembros interesados, así como al Comité ético, y en todo caso en el plazo máximo de siete días a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso; también se encargará de que posteriormente se comunique la información pertinente relativa a los hechos subsiguientes en un nuevo plazo de ocho días.

b) Todas las demás sospechas de reacciones adversas graves inesperadas se comunicarán a las autoridades competentes interesadas y al Comité ético interesado lo antes posible, y a más tardar en el plazo máximo de quince días a partir de la fecha en que el promotor tenga conocimiento de ellas por primera vez.

c) Cada Estado miembro se cerciorará de que se registren todas las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas de un medicamento en investigación que se hayan puesto en su conocimiento.

2. Una vez al año mientras dure el ensayo clínico, el promotor proporcionará a los Estados miembros en cuyo territorio se realice el ensayo clínico y al Comité ético un listado de todas las presuntas reacciones adversas graves que hayan aparecido durante ese período y un informe sobre la seguridad de los sujetos del ensayo.

SECCIÓN b) Cambios principales a la nueva legislación Europea en Farmacovigilancia [19, 20, 21]

Directiva 2010/84/UE , Reglamento (UE) Nº 1235/2010, Reglamento de ejecución (UE) Nº 520/2012

La Directiva 2001/83/CE dispone, en su artículo 101, la obligación de que los Estados miembros cuenten con un sistema para cumplir sus funciones en materia de farmacovigilancia y participar en las actividades de la UE, sistema de farmacovigilancia que se utilizará para recoger información sobre los riesgos de los medicamentos para la salud de los pacientes o la salud pública.

Esa información se referirá en concreto a reacciones adversas en seres humanos provocadas por el uso de un medicamento de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización y por usos al margen de tales términos, así como a reacciones adversas asociadas a una exposición ocupacional.

Este instrumento normativo comunitario básico para la regulación de la farmacovigilancia fue objeto de modificación por parte de la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, y del Reglamento (UE) núm. 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, ambos de 15 de diciembre de 2010.

Estas modificaciones, que pretenden la mejora y racionalización de los sistemas de farmacovigilancia, son ahora objeto de desarrollo por medio del reciente Reglamento de ejecución (UE) núm. 520/2012 de la Comisión, de 19 de junio de 2012, sobre la realización de las actividades de farmacovigilancia previstas en el Reglamento (CE) núm. 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.

El contenido del Reglamento de ejecución (UE) núm. 520/2012

Entre las modificaciones introducidas por la Directiva 2010/84/UE por el Reglamento (UE) núm. 1235/2010 destaca el establecimiento de la obligación por parte de los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos, de mantener y poner a disposición previa solicitud un archivo maestro del sistema de farmacovigilancia; archivo maestro que viene definido por la Directiva 2010/84/CE como la "descripción detallada del sistema de farmacovigilancia utilizado por el titular de la autorización de comercialización en relación con uno o varios medicamentos autorizados".

El nuevo Reglamento de ejecución recuerda que todos los medicamentos para los que el titular ha obtenido una autorización de comercialización de conformidad con la Directiva 2001/83/CE o con el Reglamento (CE) núm. 726/2004 serán objeto de un archivo maestro del sistema de farmacovigilancia. En el archivo se incluirá información exacta y que refleje el sistema de farmacovigilancia vigente, pudiendo el titular de la autorización de comercialización utilizar diversos sistemas de farmacovigilancia para distintas categorías de medicamentos.

El archivo debe mantenerse actualizado (art. 4), los documentos que en él se incorporen serán completos y legibles (art. 5) y podrá almacenarse en formato electrónico siempre que el soporte de almacenamiento se mantenga legible a largo plazo y que pueda presentarse un ejemplar impreso claramente organizado para auditorías e inspecciones.

En el archivo maestro también se describirá la estructura organizativa del titular de la autorización de comercialización, con indicación de los emplazamientos en los que realiza las siguientes actividades de farmacovigilancia: recepción de informes de seguridad de casos individuales, evaluación, introducción de casos en la base de datos de seguridad, elaboración del informe periódico actualizado en materia de seguridad, detección y

análisis de señales, manejo del plan de gestión de riesgos, gestión de los estudios previos y posteriores a la autorización y gestión de las modificaciones de seguridad de los términos de una autorización de comercialización.

Asimismo, el nuevo Reglamento obliga a que en el archivo maestro figure una descripción, entre otros extremos: a) de la ubicación, la funcionalidad y la responsabilidad operativa de los sistemas informáticos y las bases de datos que se utilizan para recabar, cotejar, registrar y comunicar información de seguridad, y evaluación de su aptitud para tal fin; b) del sistema de calidad para la realización de las actividades de farmacovigilancia, o c) del tratamiento y el registro de los datos, así como del proceso utilizado para el seguimiento continuado de la relación riesgo-beneficio del medicamento, resultado de tal seguimiento y proceso de toma de decisiones para adoptar las medidas adecuadas.

Por lo demás, y en lo consecuente a la estructura del archivo maestro, se prevé la obligación de que el archivo tenga un anexo, en el que conste, entre otra información, una lista de los medicamentos que contiene el archivo maestro, con indicación del nombre del medicamento, la denominación común internacional (DCI) de sus principios activos y los Estados miembros para los cuales es válida la autorización; una lista de las funciones que la persona cualificada responsable de farmacovigilancia ha delegado; una lista de todas las auditorías previstas y realizadas; o una lista de otros archivos maestros del sistema de farmacovigilancia del mismo titular de la autorización de comercialización;

La responsabilidad por el cumplimiento de estas obligaciones, en particular, por el hecho de que el archivo maestro sea completo y exacto le corresponde al titular de la autorización de comercialización, sin perjuicio de que puede proceder a subcontratar a terceros para determinadas actividades del sistema de farmacovigilancia (art. 6).

Por lo demás, el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia estará ubicado en el lugar de la UE en el que el titular de autorización de comercialización realiza sus principales actividades de farmacovigilancia, o bien en el lugar de la UE en que trabaja la persona calificada responsable de la farmacovigilancia.

El archivo maestro del sistema de farmacovigilancia estará permanente e inmediatamente disponible para inspección en el lugar donde se conserva. Y si el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia es electrónico, será suficiente con que los datos almacenados en formato electrónico estén directamente disponibles en el lugar donde se conserva.

Otra de las cuestiones reguladas por el nuevo Reglamento 520/2012 son los requisitos mínimos de los sistemas de calidad para la realización de actividades de farmacovigilancia, o los requisitos para el seguimiento periódico de grandes bases de datos.

Se destaca a este respecto la relevancia de la base de datos, Eudravigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance), que el propio Reglamento considera una fuente primordial de información sobre farmacovigilancia. Pero también se establece que deben tenerse en cuenta otras fuentes de información al respecto.

En todo caso, el Reglamento exige que los titulares de una autorización de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la Agencia, deban controlar de forma permanente los datos de Eudravigilance para determinar si existen riesgos nuevos, si se han modificado y si tienen repercusiones en la relación riesgo-beneficio del medicamento.

Asimismo, y como parte de su sistema de calidad, las autoridades nacionales competentes y la Agencia Europea del Medicamento deben establecer puntos de contacto para facilitar la comunicación entre sí y con la Comisión, los titulares de autorizaciones de comercialización y las personas que notifican la información sobre los riesgos de los medicamentos.

El Reglamento también se ocupa de los planes de gestión de riesgos que deben acompañar a las nuevas solicitudes de autorización de comercialización. A estos efectos, y para facilitar la elaboración de planes de gestión de riesgos y su evaluación por las autoridades competentes, se establece el contenido y un formato, así como el procedimiento de actualización del plan.

De igual modo, es relevante la regulación sobre los estudios observacionales de seguridad posteriores a la autorización que el titular de una autorización de comercialización haya comenzado, gestionado o financiado en virtud de obligaciones impuestas por las autoridades nacionales competentes, por la Agencia o por la Comisión. A este respecto, se prevé que antes de realizar tales estudios, el titular de la autorización de comercialización presentará un proyecto de protocolo, y en su momento, un resumen del estudio y un informe final.

El Reglamento de ejecución (UE) núm. 520/2012 establece un formato común para estos documentos (protocolo, el resumen y el informe final) que facilite su aprobación y supervisión por el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia o las autoridades competentes.

También se regula el contenido de los informes de seguridad de casos individuales, informes que se utilizan para notificar a Eudravigilance las sospechas de reacciones adversas a un medicamento que se le hayan producido a un solo paciente en un momento determinado. De igual modo se establece un formato y un contenido mínimo del informe periódico actualizado en materia de seguridad (que proporcionará una estimación concreta de la población expuesta al medicamento, de todos los datos relativos al volumen de ventas y del volumen de prescripciones).

Se establece que para la clasificación, recuperación, presentación, determinación y evaluación de la relación riesgo-beneficio, intercambio electrónico y comunicación de información sobre farmacovigilancia y sobre medicamentos, los Estados miembros, los titulares de autorizaciones de comercialización y la Agencia utilizarán de terminología, formatos y normas aceptados internacionalmente en la realización de actividades de farmacovigilancia. [19, 20,21]

SECCIÓN c)
"EudraCT" y "clinicaltrialsregister.eu" [19,22]

La base de datos destinada para el registro de ensayos clínicos en la UE lleva el nombre de "EU Clinical Trials Register", esta fue lanzada el 22 de marzo de 2011 y permite a los usuarios buscar información sobre ensayos clínicos de intervención con medicamentos autorizados en los 27 Estados miembros de la Unión Europea más Islandia, Liechtenstein y Noruega.

La información recogida en EU Clinical Trials Register se extrae de EudraCT, la base de datos de ensayos clínicos de la UE. Dicha información es facilitada por el patrocinador de cada ensayo clínico y forma parte de la solicitud presentada ante la correspondiente autoridad nacional regulatoria de los medicamentos para obtener la autorización para llevar a cabo el ensayo.

Posteriormente dicha autoridad introduce la información presentada por el patrocinador en EudraCT y le añade la autorización mencionada y el dictamen del comité técnico pertinente. A partir de marzo de 2011 se han publicado gradualmente en Internet los datos introducidos en EudraCT.

La EMA se propone ampliar el sistema para incrementar al máximo el valor y la utilidad de este recurso para los pacientes de toda la UE.

Resulta indispensable su colaboración con los colectivos interesados para seguir mejorando el funcionamiento del EU Clinical Trials Register, principalmente incrementando la calidad y exhaustividad de los datos y optimizando las funciones de búsqueda.

También está previsto publicar resúmenes de resultados de ensayos clínicos sobre los que ya se haya publicado un borrador de orientaciones para su consulta por parte de la Comisión Europea.

No obstante, la publicación de resúmenes de dichos resultados precisará una actualización a gran escala del sistema actual, lo cual dependerá de que se elaboren directrices al respecto y de la disponibilidad del presupuesto y los recursos necesarios.

FDA

Para la FDA el Código Federal de Regulaciones (CFR) es la compilación de normas generales y permanentes las cuales son publicadas en el Registro Federal por los departamentos ejecutivos y agencias del gobierno federal. Cada título o volumen de los CFR se revisa una vez cada año calendario. La revisión del título 21 se emite aproximadamente el 1 de abril de cada año y suele estar disponible en el sitio de la FDA algunos meses después. Las partes del título 21, que son aplicables al desarrollo de medicamentos y estudios de ensayos clínicos o nuevas aplicaciones de fármacos se encuentran principalmente en la siguiente tabla.

Partes del Código Federal de Regulaciones (CFR) Título 21 Aplicables a Medicamentos y Ensayos Clínicos

CFR Título 21 Parte	Título
11	Documentos Electrónicos; Firmas Electrónicas
50	Protección de Sujetos Humanos
54	Divulgación de información financiera por los investigadores clínicos
58	Buenas Prácticas de Laboratorio de Estudios de laboratorio no clínicos
56	Juntas de Revisión Institucional
312	Solicitud de Nuevo Fármaco en Investigación
314	Nueva aprobación de medicamentos

Para efectos de este tema escrito las secciones del CFR que tienen relación a los reportes de seguridad en los ensayos clínicos son las secciones 312 y 314 la cuales serán descritas con mayor detalle en los siguientes párrafos.

En adición a la regulación del Título 21 del CFR, la FDA espera que los fabricantes de medicamentos cumplan también con los requisitos establecidos por las normativas ICH, las secciones que hacen referencia a los estudios clínicos o el desarrollo de nuevos medicamentos en la página de la ICH son las de la sección de eficacia, para este trabajo las secciones ICH que tienen relación a los reportes de seguridad en los ensayos clínicos son las:

- ICH E2A Manejo de Datos de Seguridad Clínica, Definiciones y Estándares para Expedir Reportes.
- ICH E2F Guía para Desarrollo y Actualización de Reportes de Seguridad.

Estas dos guías de la ICH son homólogas a las pertenecientes a la Unión Europea, su contenido es el mismo por lo que con el fin de no repetir o duplicar la información en este trabajo escrito sólo se hace referencia a ellas en esta sección, la información y descripción detallada de estas guías se encuentra en la parte de los resultados para la EMEA.

A continuación se mencionarán los aspectos más importantes en relación a los reportes de seguridad en los ensayos clínicos de las secciones 312 y 314 del CFR 21.

CFR 21 Sección 312 Nuevo Fármaco en Investigación (IND)

Sección 312.32 Reporte de Seguridad de Nuevo Fármaco en Investigación

- El patrocinador debe notificar a la FDA y a todos los investigadores participantes, por medio de un reporte de seguridad todos los riesgos graves y potenciales provenientes de los ensayos clínicos o de cualquier otra fuente, tan pronto como sea posible, pero en ningún caso tardando más de 15 días naturales a partir de que el patrocinador determine que la información obtenida reúne los requisitos para ser presentada en el informe.

- En cada Reporte de Seguridad de un Nuevo Fármaco en Investigación, el patrocinador debe identificar todos los reportes presentados con anterioridad a la FDA sobre las sospechas de reacciones adversas similares, también debe analizar la importancia de la sospecha de reacción adversa a la luz de los informes anteriores así como cualquier otra información similar o pertinente.

- Aumento de la frecuencia de ocurrencia de sospechas de reacciones adversas serias. El patrocinador debe reportar cualquier aumento clínicamente importante en la velocidad de una sospecha de reacción adversa seria que ya se encuentre descrita en el protocolo o manual del investigador.

- Presentación de Reporte de Seguridad de Nuevo Fármaco en Investigación. El patrocinador debe presentar cada reporte en un formato narrativo o en el Formulario 3500A o en un formato electrónico que la FDA pueda procesar, revisar y archivar.

- La FDA emitirá periódicamente una guía sobre cómo proporcionar la presentación electrónica (por ejemplo, el método de transmisión, los medios de comunicación, formatos, preparación y organización de archivos).

- El patrocinador podrá presentar las sospechas de reacciones adversas provenientes del extranjero mediante el Formulario CIOMS I. A solicitud de la FDA, el promotor debe presentar a la FDA datos adicionales o información que la agencia considere necesaria, tan pronto como sea posible, pero en ningún caso a más tardar 15 días naturales después de recibir la solicitud.

- Para las sospechas de reacciones adversas que son inesperadas, fatales o que amenazan la vida. El patrocinador debe notificar a la FDA de cualquier sospecha de reacción adversa imprevista, grave o potencialmente mortal tan pronto como sea posible pero en ningún caso a más tardar de 7 días calendario después de la recepción inicial del patrocinador de la información.

- Frecuencia del Reporte. La FDA puede exigir al patrocinador a presentar estos reportes de seguridad en un formato o en una frecuencia diferente a la exigida en este apartado. El patrocinador también podrá proponer y adoptar un formato y frecuencia diferente siempre y cuando este cambio se haya acordado previamente con el área encargada de la revisión del reporte.

CFR 21 Sección 312 Nuevo Fármaco en Investigación (IND)

Sección 312.33 Informes Anuales.

El patrocinador cuenta con un plazo de 60 días a partir del aniversario de la fecha en que se realizó la primera investigación del medicamento en cuestión para presentar un breve informe de los avances de la investigación entre los que se que incluyen:

- Información individual del estudio. Un breve resumen de la situación de cada estudio en curso y cada estudio realizado durante el año anterior. El resumen deberá incluir la siguiente información para cada estudio:

- El título del estudio (con los identificadores de estudio apropiados, tales como número de protocolo), su objetivo, un breve comunicado acerca de la identificación de la población de pacientes y la declaración del estudio si es que este se ha completado.

- El número total de sujetos previsto inicialmente para su inclusión en el estudio, el número de sujetos introducidos en el estudio hasta la fecha, tabulación por grupo de edad, sexo y raza, el número de participantes que completó el estudio según lo previsto, y el número que se retiró del estudio por cualquier razón.

- Si el estudio se ha completado, o si los resultados provisionales se conocen, una breve descripción de los resultados del estudio disponibles.

- Resumen de la información. La información obtenida durante las investigaciones clínicas y no clínicas del año anterior, incluyendo:

- Una narrativa o un cuadro sinóptico que muestra las reacciones adversas más frecuentes y más graves.

- Un resumen de toda la seguridad del Nuevo Fármaco en Investigación (IND), los informes presentados durante el año pasado.

- Una lista de los sujetos que murieron durante la participación en la investigación, con la causa de muerte para cada sujeto.

- Una lista de los sujetos que abandonaron el estudio durante el curso de la investigación describir si estos fue en asociación con alguna reacción adversa, describir también si se cree que el medicamento no estuvo relacionado.

- Un breve resumen de la evolución de comercialización del medicamento en el extranjero durante el último año, así como la aprobación de comercialización en cualquier país, el retiro o suspensión de la comercialización en cualquier país.

ClinicalTrials.gov

La base de datos ClinicalTrials.gov contiene actualmente 130,584 ensayos clínicos registrados, estos son patrocinados por los Institutos Nacionales de Salud, Agencias Federales y la industria privada. Los estudios existentes en la base de datos se llevan a cabo en los 50 estados de la unión americana y en 179 países diferentes, la página web ClinicalTrials.gov recibe más de 50 millones de visitas al mes de 65,000 usuarios diferentes. [2]

A partir de septiembre de 2008, la base de datos ClinicalTrials.gov permite a los originadores de datos informar los resultados resumidos de los ensayos clínicos tales como:

- Características basales
- Medidas de resultados y análisis estadísticos
- Información de Eventos Adversos
- Información Administrativa

En ClinicalTrials.gov examina los datos cargados con la finalidad de que los resultados sean claros e informativos antes de su publicación, esto bajo los criterios de revisión pertinentes. [2]

Sin embargo, ClinicalTrials.gov no puede garantizar la precisión científica. Cada originador de datos es responsable de asegurar que la información sea exacta y completa.

Este tipo de herramientas nos permiten tener un mejor control de la investigación clínica a nivel mundial, permite tener un mayor flujo de información con datos más precisos en un menor periodo de tiempo, permite observar las tendencias de la investigación en sus diferentes campos así como las necesidades de una población en específico. [3]

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Después de recopilar, resumir y organizar la información, se procederá a presentarla en forma de tablas y diagramas, los cuales nos ayudarán a tener una mejor comprensión acerca de los reportes de seguridad en los ensayos clínicos.

Las siguientes tablas corresponden a cada una de las agencias involucradas en este trabajo escrito, el contenido de estas muestra la denominación de las leyes o regulaciones que cada entidad otorga y en las cuales está contenida la información más relevante para elaborar y presentar los reportes de seguridad en los ensayos clínicos.

COFEPRIS
Ley General de Salud
Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, Del expediente clínico
Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
Lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas

EMEA
ICH E2A Manejo de Datos de Seguridad Clínica, Definiciones y Estándares para Expedir Reportes.
ICH E2F Guía para Desarrollo y Actualización de Reportes de Seguridad.
DIRECTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO.
*** DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO. (Sustituida por los siguientes tres documentos)**
DIRECTIVA 2010/84/UE.
REGLAMENTO (UE) Nº 1235/2010.
REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) Nº 520/2012.

FDA
ICH E2A Manejo de Datos de Seguridad Clínica, Definiciones y Estándares para Expedir Reportes.
ICH E2F Guía para Desarrollo y Actualización de Reportes de Seguridad.
CFR 21 Sección 312.33
CFR 21 Sección 312.34

En el cuadro de arriba podemos observar la distribución de la normatividad en las distintas entidades regulatorias, para el caso de EMEA y FDA la regulación en materia de investigación clínica para la salud principalmente en los reportes de seguridad, se encuentra muy bien descritos y alineadas a las guías de la Conferencia Internacional de Armonización. Estas dos agencias mencionadas con anterioridad realizan aproximadamente cada año estas revisiones quedando su legislación publicada y alineada a la de la ICH sólo algunos meses después.

Para el caso de la entidad reguladora nacional estás revisiones se efectúan en un lapso de tiempo más largo por lo que la información que contiene la legislación en algunas ocasiones es un tanto distinta a la de la Conferencia Internacional de Armonización. Cabe resaltar que en la regulación nacional existen algunas guías que sirven de ayuda a la industria farmacéutica para poder llevar a cabo la elaboración y sometimiento de los reportes de seguridad.

Es de suma importancia mencionar en esta sección el cambio que la Agencia Europea hizo a sus regulaciones en materia de Farmacovigilancia en el mes de julio de este año, para la EMEA los cambios en su regulación seguirán dándose en los próximos años, hoy en día se tiene contemplado la actualización de una de las directivas más importantes en el ámbito de la investigación clínica en seres humanos.

Sin duda estas modificaciones nos exhortan a realizar cambios en nuestra regulación en el menor tiempo posible. Esto con la finalidad de tener una regulación más sólida y robusta la cual nos permita salvaguardar la vida de los voluntarios en estudio y hacer menos burocrático el proceso de autorización de los medicamentos.

La siguiente tabla muestra el nombre de la regulación y año de publicación de las normativas que rigen los reportes de seguridad en los ensayos clínicos para algunos países de América Latina

País	Regulación	Año de Publicación
Argentina	Disposición 6677	2010
Brasil	RDC 39 / 08	2008
Chile	Guía 5	2010
Colombia	2010020508	2010
Perú	Decreto 17-2006-SA	2006

Ahondando en el tema de los formatos, estos nos sirven para poder llevar a cabo el reporte de algún evento adverso. Al final de este trabajo escrito podemos encontrar anexos estas formas para reporte.

Esto con la finalidad de mostrar físicamente la estructura y el contenido de cada formato, podremos observar que para cada una de las tres entidades regulatorias este formato es diferente.

El formato empleado por la FDA es conocido como “Med Watch” 3500A, este formato es bastante completo y en la página de internet de la FDA se puede encontrar la plantilla electrónica para ser llenado y enviado al instante, aunque la información que requiere el formato es bastante, esta nos puede brindar mejores herramienta para tener un mayor conocimiento acerca del evento presentado.

Por otra parte la EMEA ocupa el formato CIOMS-I, este formato es bastante práctico y sólo solicita la información mínima requerida para poder identificar el evento, por lo que es fácil de trabajar y se presta a confusiones por parte del informador, toda la Unión Europea trabaja con este formato.

El formato empleado por nuestra entidad regulatoria es el formato COFEPRIS -04-017. Es bastante completo en cuanto a los datos requeridos pero tiene áreas de oportunidad ya que la información solicitada en algunos campos se puede llegar a confundir y esta puede no ser tan clara para el informante. Un ejemplo de estos es la información de medicamentos concomitantes.

El siguiente cuadro nos muestra información relevante acerca de las herramientas con que cuentan las agencias regulatorias pertenecientes a este trabajo escrito, esta serie de instrumentos ayudan a llevar un óptimo control de los ensayos clínicos y de los reportes de seguridad que son generados de estos los cuales se están realizando hoy en día.

Reportes de seguridad

Agencia Reguladora	Normas Principales	Formato Empleado	Base de Datos	Lenguaje	Tiempo límite para reportar SAE	Tiempo límite entrega de informe completo	Entrega de DSUR / PSUR
COFEPRIS	NOM-220 RLGSMIS	COFEPRIS -04-017	Base del CNFV	Español	7 días a partir de la aparición ✱	8 días más (calendario)	☒ / ☒
EMEA	Directivas 2001/ 20 CE 2010 / 84 CE Reglamentos 1235/2010 520/2012	CIOMS I	Eudralex Eudravigilance EudraCT	Inglés	7 días a partir de la aparición	8 días más (calendario)	☑ / ☑
FDA	CFR 21 Secc. 312.32 312.33	Forma 3500A	Med Watch Clinicaltrials.gov	Inglés	7 días a partir de la aparición	8 días más (calendario)	☑ / ☑

✱ Para el caso de los ensayos clínicos, los reportes agregados o acumulados se entregarán al final del estudio (para las fases I a III); y cada 6 meses (para estudios de fase IV).

CONCLUSIONES

Este trabajo escrito principalmente tuvo dos objetivos. El primero fue establecer una comparación entre las distintas entidades regulatorias tales como COFEPRIS, EMEA y FDA en cuanto a reportes de seguridad en ensayos clínicos se refiere: El segundo objetivo es el que se abordará a continuación y el cual tiene como finalidad identificar las áreas de oportunidad en el marco regulatorio nacional y de esta forma poder emitir algunas mejoras a la normatividad vigente.

Durante este trabajo escrito nos pudimos dar cuenta que la regulación nacional en materia de investigación para la salud en esencia se encuentra alineada a las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización, de este punto surgen las siguientes vertientes:

- La información contenida en el marco regulatorio nacional aún cuando está alineada a las directrices de la ICH no es actualizada con frecuencia. Esto genera que en materia de investigación para la salud los requerimientos científicos y técnicos solicitados por la agencia nacional (COFEPRIS) no sean uniformes ni estén estandarizados con los solicitados por las demás agencias regulatorias ni con los de la ICH, este fenómeno produce un retraso en cuanto a las nuevas tendencias adoptadas por los demás países y causa cierta incertidumbre a la industria farmacéutica para realizar ensayos clínicos en el territorio nacional, la duplicidad o sometimiento de requerimientos que ya no son necesarios en otras entidades encarece de una forma considerable la investigación pero principalmente puede llegar a afectar al sujeto en estudio al presentarse el requerimiento de una prueba que ya no sea necesaria ni requerida por otras entidades.

  La propuesta de este trabajo escrito yace en crear una ley de armonización, la cual integre a profesionales de la salud tanto de la industria farmacéutica, el sector salud y profesionales de la agencia regulatoria nacional en un grupo encargado de llevar a cabo la revisiones periódicas de los temas de investigación clínica. Esto con la finalidad de tener en el menor tiempo posible las actualizaciones emitidas por la ICH en nuestro marco regulatorio nacional.

Aún cuando ya existen proyectos de Normas Oficiales Mexicanas para el tema de investigación clínica en seres humanos y Farmacovigilancia el proceso de aprobación y revisión de estas no es tan veloz como el de otras agencias, es por esto que surge la necesidad de contar con comités de expertos debidamente calificados que tengan previo conocimiento de las tendencias y cambios globales que se avecinan en estos ámbitos. Por otra parte apoyar la formación universitaria y la formación continua de los profesionales de la salud para asegurar un consumo de medicamentos más seguro y efectivo.

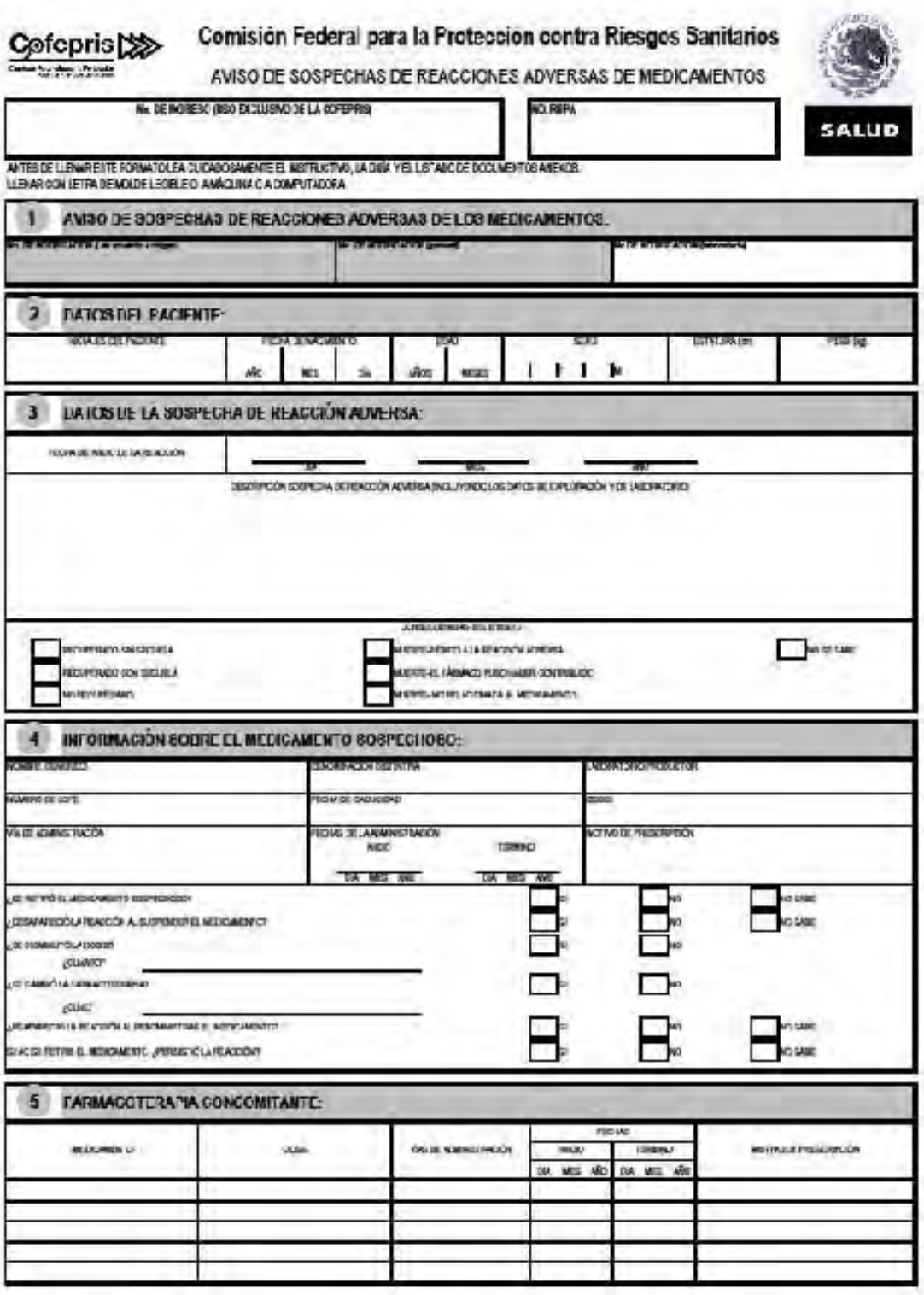
Agencias como EMEA y FDA tienen acuerdos para armonizar sus regulaciones conforme a las de la ICH en el menor tiempo y con la mejor calidad posible, este tipo de acciones demanda la necesidad de estandarizar nuestra regulación para ser mejores competidores, ampliar el mercado farmacéutico nacional y tener una mayor proyección a nivel internacional.

Las modificaciones que se han llevado a cabo en estas dos agencias principalmente en la EMEA en el tema de Farmacovigilancia durante estos dos últimos años nos darán la pauta para necesaria para realizar las siguientes modificaciones al marco regulatorio nacional.

Por último cabe resaltar que como profesionales de la salud, el objetivo principal en todo momento es el de salvaguardar la vida, el bienestar y la seguridad del paciente aún interponiendo beneficios de cualquier índole así sean sociales, económicos, políticos o laborales. En la medida que logremos cuidar mejor a los demás, estaremos cuidando mejor de nosotros mismos.

ANEXO I

Formato COFEPRIS -04-017



Cofepris

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

SALUD

No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

NO. FOLIO

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA

1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

2 DATOS DEL PACIENTE

INICIALES DEL PACIENTE | FECHA DE NACIMIENTO: AÑO MES DÍA | EDAD: AÑOS MESES | SEXO: F M | ESTATURA (cm) | PESO (kg)

3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN: DÍA MES AÑO

DESCRIPCIÓN (SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)

RECUPERADO CON SECUELA

NO SE SABE

4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:

NOMBRE GENÉRICO | DENOMINACIÓN DISTINTIVA | LABORATORIO PRODUCTOR

NÚMERO DE LOTE | FECHA DE CADUCIDAD | CLAVE

VÍA DE ADMINISTRACIÓN | FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN: INICIO DÍA MES AÑO, TERMINO DÍA MES AÑO | MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN

¿SE SUSPENDIÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO? SI NO NO SABE

¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO? SI NO NO SABE

¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS? SI NO

¿CUÁNTO?

¿SE CAMBIÓ LA PRESENTACIÓN? SI NO

¿CUÁL?

¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRARSE EL MEDICAMENTO? SI NO NO SABE

¿AL RETIRAR EL MEDICAMENTO, PERSISTE LA REACCIÓN? SI NO NO SABE

5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

MEDICAMENTO (S)	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS: INICIO DÍA MES AÑO	FECHAS: TERMINO DÍA MES AÑO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN

6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA:

Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio

7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN:

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL)		TELÉFONO
Fecha de recepción en el laboratorio (a) Día____ Mes____ Año____	¿Informado en el periodo estipulado? (a) ☐ SI ☐ NO	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b) ☐ SI ☐ NO

ORIGEN Y TIPO DEL INFORME

LABORATORIO PRODUCTOR	PROFESIONAL
TIPO DE INFORME: ☐ INICIAL ☐ SEGUIMIENTO ☐ ESTUDIO	TIPO DE INFORME: ☐ INICIAL ☐ SEGUIMIENTO
ORIGEN: PROFESIONAL DE LA SALUD ☐ PACIENTE ☐ ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA ☐ HOSPITAL ☐	ORIGEN: HOSPITAL ☐ ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA ☐

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.

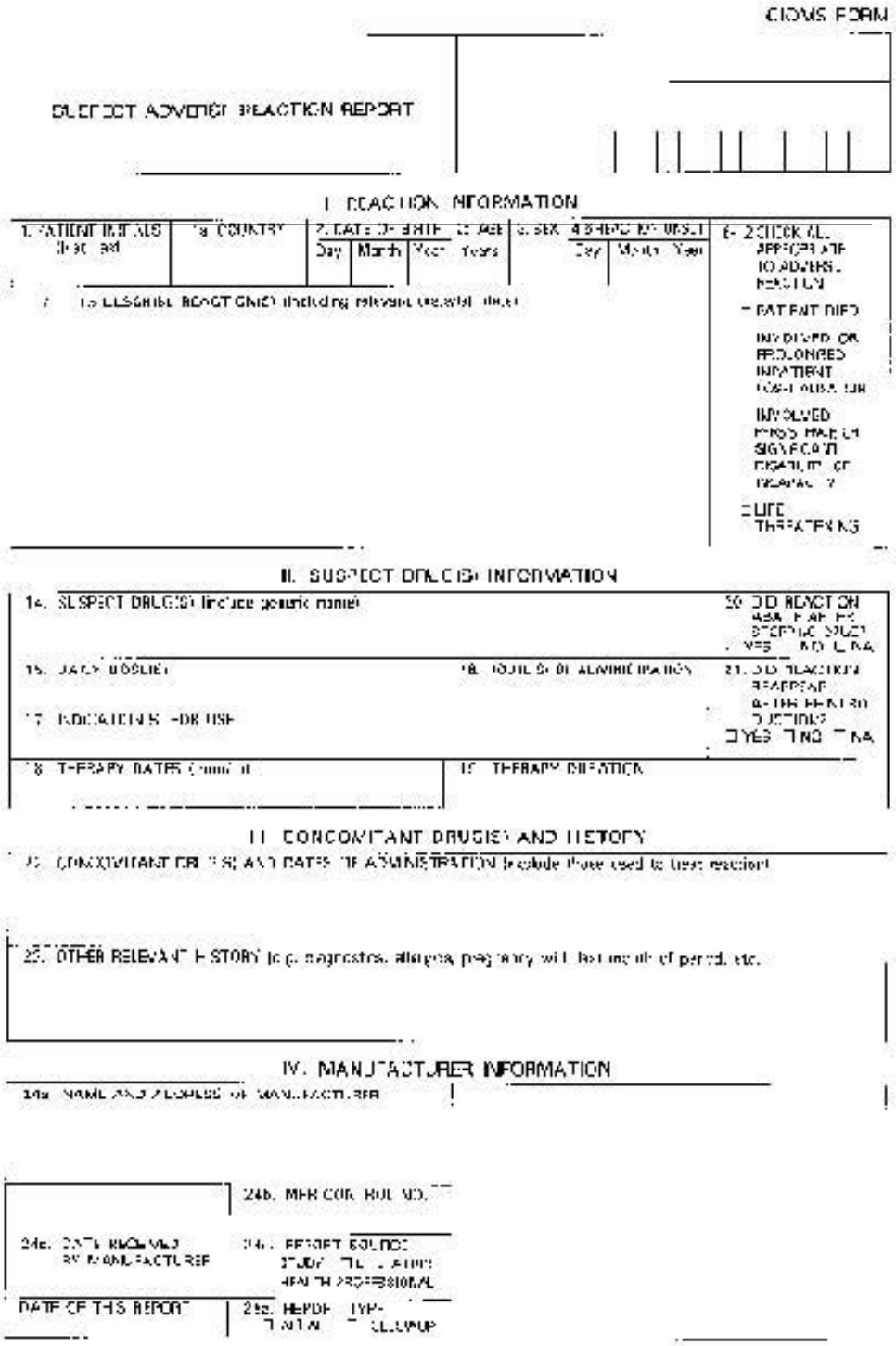
(a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA EL LABORATORIO PRODUCTOR.

(b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL.

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL. ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS? SI ☐ NO ☐

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01 800 386 24 66 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1 800 475 2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

ANEXO II
Formato CIOMS I



CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)
3. COUNTRY
2. DATE OF BIRTH
Day Month Year
4. AGE
Years
5. SEX
6. DATE OF REPORT (first)
Day Month Year
6. CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
PATIENT DIED
INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION
INVOLVED PERSIS[illegible] SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY
LIFE THREATENING
7. DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)
9. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? YES NO N/A
15. DAILY DOSE(S)
16. ROUTE OF ADMINISTRATION
17. INDICATION(S) FOR USE
10. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? YES NO N/A
18. THERAPY DATES (from/to)
19. THERAPY DURATION

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

20. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)

22. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last menstrual period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER

24b. MFR CONTROL NO.

24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER

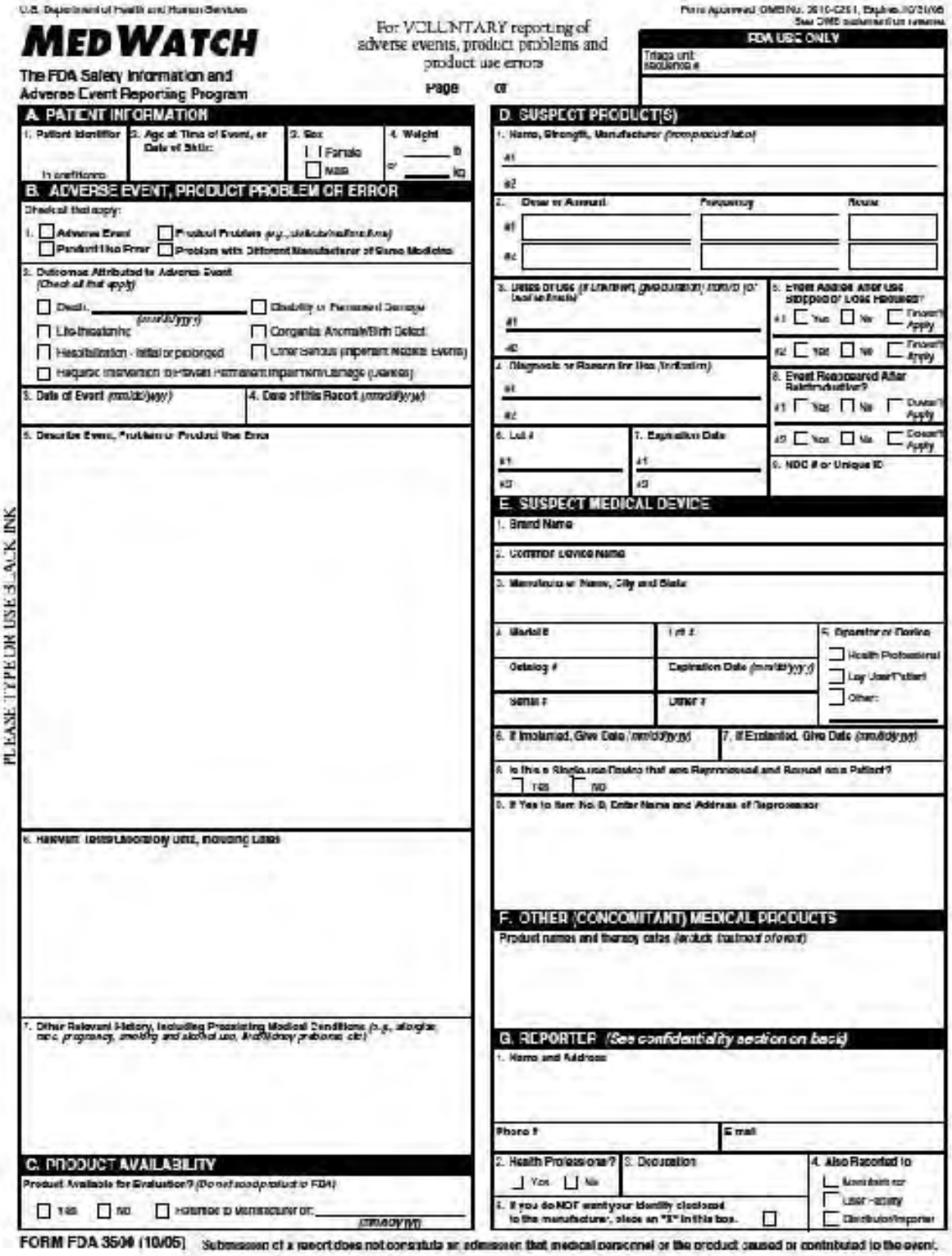
24d. REPORT SOURCE STUDY HOSPITAL LITERATURE OTHER HEALTH PROFESSIONAL

DATE OF THIS REPORT

25a. REPORT TYPE INITIAL FOLLOW-UP

ANEXO III

Formato 3500A



MEDWATCH

The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

For VOLUNTARY reporting of adverse events, product problems and product use errors

Page of

FDA USE ONLY

A. PATIENT INFORMATION

B. ADVERSE EVENT, PRODUCT PROBLEM OR ERROR

C. PRODUCT AVAILABILITY

D. SUSPECT PRODUCT(S)

E. SUSPECT MEDICAL DEVICE

F. OTHER (CONCOMITANT) MEDICAL PRODUCTS

G. REPORTER (See confidentiality section on back)

PLEASE TYPE OR USE BLACK INK

FORM FDA 3500 (10/05) Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event.

Nota: El formato completo se puede encontrar en la siguiente liga, no fue incluido por completo debido al número de hojas que contiene.

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/DownloadForms/default.htm

REFERENCIAS

1. http://www.cofepris.gob.mx/
2. http://clinicaltrials.gov/
3. CHIN, Richard. Global Clinical Trials Effective Implementation and Management. Elsevier. July 2011.
4. http://www.paho.org/Spanish/PED/ProductosQuimicos/Quimicos/index_folder/word_html/4/4.html
5. http://www.clinicalresearch.com/Research/Pages/HistoryofClinicalResearch
6. PERLMAN, David. Ethics in Clinical Research a History of Human Subject Protections and Practical Implementation of Ethical Standards. SoCRA Source, 57. May, 2004.
7. http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf
8. http://research.unlv.edu/ORI-HSR/history-ethics.html
9. www.ich.org. Sitio oficial de la International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
10. GALLIN, John I. Principles and practices of clinical research. Academic Press, EUA 2002.
11. http://www.salud.gob.mx/unidades/cofepris/RevistaRED/portada2007septiembre/num11_art_9sec3.html
12. Hacia una política farmacéutica integral para México. Rubio, Ernesto E; Frati Munari, Alberto; González Pier, Eduardo. SSA México 2005
13. TAMAYO, Mario. El proceso de la investigación científica. Ed. Limusa. México 2003.
14. ALTIMIRAS J.; Farmecoepidoemiología y estudios de utilización de medicamentos. http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/publicaciones.php

15. CIIMET (2004), Farmacovigilancia, http://www.ciimet.org/farmacovigilancia.htm

16. DOMEQ, C; Farmacia Clínica. Ed. PIADE, Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas de la Facultad de Chile, 1993

17. PASCUZZO, C; Reacciones adversas medicamentosas, 2006. http://www.ucla.edu.ve/dmedicin/DEPARTAMENTOS/cienciasfuncionales/farmacolog%C3%ADa/RAM.pdf

18. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/AideMemoireEstrategiaNacionalFVigSp.pdf

19. http://www.ema.europa.eu/

20. http://eur-lex.europa.eu/es/index.htm

21. http://www.gomezacebo-pombo.com/docs/PUB_1041_doc.pdf

22. https://www.clinicaltrialsregister.eu/index.html