



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**MITOS Y REALIDADES DE LAS AUDITORÍAS DE LA FDA  
(FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**YARA LINARES GÓMEZ**



**MÉXICO, D.F.**

**2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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:** Profesor Carolina Muñoz Padilla  
**VOCAL:** Profesor María del Socorro Alpizar Ramos  
**SECRETARIO:** Profesor María Eugenia Ivette Gómez Sánchez  
**1er. SUPLENTE:** Profesor Raúl Lugo Villegas  
**2° SUPLENTE:** Profesor Viridiana Gisela Llera Rojas

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química, UNAM.  
Av. Universidad #3000, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal  
C.P.04510

**ASESOR DEL TEMA:** María del Socorro Alpizar Ramos

**SUSTENTANTE:** Yara Linares Gómez

MITOS Y REALIDADES  
DE LAS  
AUDITORÍAS DE LA  
FDA



*Yara Linares  
Gómez*



## Mitos y Realidades de las Auditorías de la FDA

---

*Yara Linares Gómez*



*Dedico este trabajo a la Sra. Emma Gómez Marín, que con su ejemplo de determinación y tenacidad, me motiva siempre a lograr los objetivos que me propongo y me inspira cada día a ser mejor en todos los aspectos de mi vida.*





**Tabla de Contenido.**

I. Objetivo..... 4

II. Introducción..... 4

III. Resumen..... 9

IV. Mitos y Realidades de las Auditorías FDA ..... 10

4.1. FDA: Origen, Evolución, Aspectos Generales, Impacto e Imagen Actual. .... 10

4.1.1. Origen y Evolución ..... 10

4.1.2. Aspectos Generales ..... 25

4.1.2.1. ¿Qué hace la FDA? ..... 25

4.1.2.2. ¿Qué regula la FDA?..... 25

4.1.2.3. ¿Qué es lo que No regula la FDA? ..... 27

4.1.2.4. Estructura Organizacional de la FDA ..... 28

4.1.3. Impacto e Imagen Actual..... 30

4.1.3.1. Influencia Regulatoria ..... 30

4.1.3.2. Alcance Regulatorio y Presencia Internacional de la FDA..... 31

4.1.3.3. Acuerdos Internacionales y Armonización ..... 32

4.1.3.3.1. Acuerdos Internacionales ..... 32

4.1.3.3.2. Armonización. .... 34

4.2. Aspectos Generales de las Auditorías y su Clasificación. .... 35

4.2.1. Definiciones..... 35

4.2.2. Orígenes y Objetivos ..... 37

4.2.3. Principios de Auditoría ..... 37

4.2.4. Tipos de Auditorías ..... 40

4.2.5. Clasificación ..... 41

4.2.6. Modelo y Proceso de Auditoría ..... 42

4.3. Auditorías de la FDA: Por qué y Quienes las Realizan, Tipos y Proceso General ..... 54

4.3.1. ¿Por qué se realizan las Auditorías de la FDA? ..... 55

4.3.2. ¿A Quiénes Audita la FDA? ..... 57



4.3.3.	Tipos de Auditorías de la FDA.....	57
4.3.4.	¿Quiénes son Responsables de Realizar las Auditorías? .....	58
4.3.5.	Proceso de Auditoría FDA.....	59
4.3.5.1.	Asignación .....	60
4.3.5.2.	Notificación de las Auditorías .....	61
4.3.5.3.	Preparación .....	62
4.3.5.4.	Realización .....	62
4.3.5.4.1.	Enfoque y Profundidad de la Auditoría.....	64
4.3.5.4.2.	Métodos para la Recopilación de Información .....	64
4.3.5.4.3.	Desarrollo de Evidencias.....	66
4.3.5.5.	Conclusiones y Decisiones del Reporte de la Auditoría.....	67
4.3.5.6.	FDA 483 .....	71
4.3.5.7.	Proceso General de Auditoría vs Auditorías FDA .....	72
4.4.	Aspectos Fundamentales de las Auditorías de la FDA .....	77
4.4.1.	Marco Regulatorio.....	77
4.4.2.	Documentos de Referencia .....	78
4.4.2.1.	Programas de Cumplimiento .....	78
4.4.2.2.	Guías de la Política de Cumplimiento.....	78
4.4.2.3.	Guías ( <i>Guidance Documents</i> ) .....	79
4.4.2.4.	Manuales .....	81
4.4.2.5.	Otras Referencias .....	82
4.4.3.	Modelo de Sistemas de Calidad.....	82
4.4.3.1.	Generalidades.....	83
4.4.3.2.	Gestión de Responsabilidades.....	83
4.4.3.3.	Recursos .....	84
4.4.3.4.	Fabricación.....	85
4.4.3.5.	Evaluación de Actividades .....	86
4.4.4.	Modelo de Inspección de Seis Sistemas .....	87
4.4.5.	Recomendaciones Generales .....	89
4.5.	Mitos y Realidades de las Auditorías .....	91
V.	Conclusiones.....	96



VI.	Glosario de Términos y Abreviaturas.....	97
VII.	Bibliografía.....	99
VIII.	Referencias.....	102

*Anexos:*

Anexo 1.....	107
Anexo 2.....	108
Anexo 3.....	111



## I. Objetivo.

Dar a conocer aspectos fundamentales de las auditorías realizadas por la *Food and Drug Administration* (FDA).

## II. Introducción.

La FDA es una agencia federal del gobierno de los Estados Unidos que pertenece al Departamento de Salud. Es responsable de la seguridad y la eficacia de los medicamentos de uso humano y veterinario, productos biológicos y de dispositivos médicos, así como de garantizar la seguridad de los cosméticos y de los productos electrónicos que emiten radiación. Se encarga de regular los productos del tabaco y de asegurar la inocuidad, la seguridad y el suministro de los alimentos. También de proveer al público la información necesaria, exacta y con base científica, que le permita utilizar medicamentos y alimentos para mejorar su salud. La FDA tiene de la responsabilidad de apoyar a la salud pública ayudando a acelerar innovaciones que permitan que los medicamentos sean más eficaces, más seguros y más asequibles. La FDA es considerada una de las agencias más poderosas en el mundo y cuenta con presencia alrededor del mismo. Se estima que cerca de 25 centavos de cada dólar que diariamente es gastado por un estadounidense se realiza en productos regulados por la FDA, lo cual equivale a un trillón de dólares por año.<sup>1</sup>

En Julio de 2011 la FDA publicó el informe *Pathway to Global Product Safety and Quality* (Camino a la Seguridad y Calidad Mundial de los Productos), que resume la estrategia mundial y plan de acción para una supervisión más efectiva de la calidad, la seguridad y la eficacia de todos los productos que en el futuro llegarán a los consumidores de Estados Unidos.

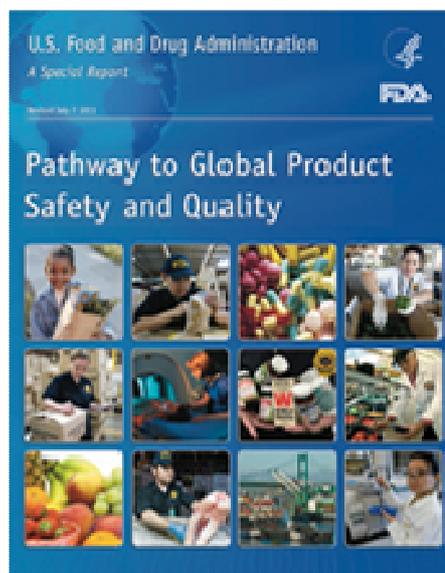


Figura 1. Portada del informe *Pathway to Global Product Safety and Quality*.

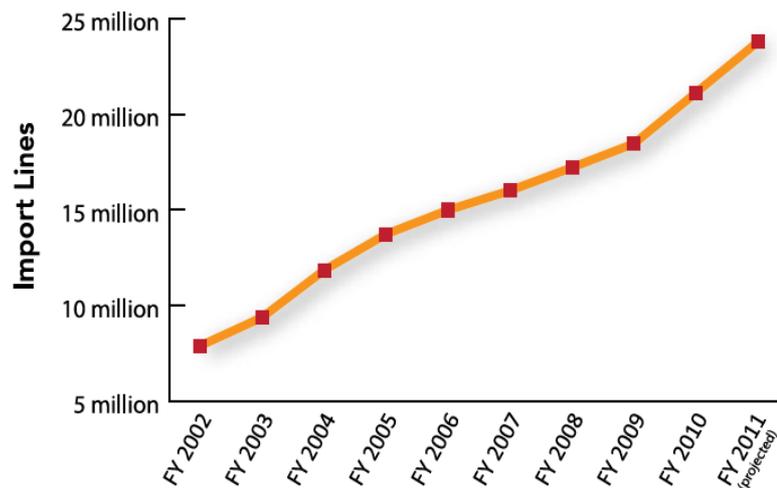
Fuente: <http://www.fda.gov/AboutFDA/GlobalInitiative/default.htm>



En dicho informe la FDA reporta que de los productos bajo su jurisdicción, cerca de dos terceras partes de los vegetales y frutos frescos, el 80 por ciento de los mariscos y en total entre el 10 y 15 por ciento de todos los alimentos consumidos en los hogares de los Estados Unidos, provienen del extranjero. También son importados la mitad de dispositivos médicos, más del 80 por ciento de los ingredientes activos farmacéuticos utilizados para la fabricación de medicamentos y el 40 por ciento de los medicamentos que son vendidos en dicho país. Se indica que dichos productos importados provienen más de 150 países, a través de 130 000 importadores y de 300 000 instalaciones en el extranjero. La FDA resalta que la producción mundial de los productos que regula se ha cuadruplicado en la última década (pasando de 6 millones de embarques a 24 millones de embarques) y que en los últimos siete años las importaciones de alimentos ha crecido en promedio 10 por ciento, de productos farmacéuticos cerca de 13 por ciento y de dispositivos médicos en más del 10 por ciento. Debido a lo anterior, se estima que entre los años 2007 y 2015 se triplicará el número de importaciones de productos regulados por la FDA, lo cual corresponde a una tasa de crecimiento del 15 por ciento.<sup>2</sup>

En la gráfica siguiente se muestra el crecimiento en los últimos años de las importaciones de productos regulados por la FDA, se muestra en millones el número de líneas de importación realizados en cada año fiscal (FY) del gobierno de los Estados Unidos, en el caso del 2011 se muestra el número de líneas de importación proyectadas. Una línea de importación representa la porción de un embarque listada como un artículo separado en un documento de ingreso de importación, los artículos deben ser listados en forma separada si su descripción arancelaria es diferente a la de otros artículos en el embarque.<sup>3</sup>

### Imports of FDA-Regulated Products Have Grown Dramatically in Recent Years



**Gráfica 1. Las Importaciones de los Productos Regulados por la FDA han Crecido Dramáticamente en los Años Recientes, del Reporte Global Management publicado el 23 de Abril de 2012.**

Fuente: Veneziano, D. Import Stats FY 2002-2010. U.S. FDA, Division of Import Operations and Policy, Office of Regulatory Affairs, Washington, D.C.



## Mitos y Realidades de las Auditorías de la FDA



Yara Linares Gómez

Lo anterior pone de manifiesto que la globalización ha modificado profundamente el paisaje económico y la seguridad de los productos regulados por la FDA. En sus orígenes esta agencia se encontraba predominantemente centrada en regular productos producidos localmente mientras, actualmente la Agencia opera en una economía globalizada y con un marco regulatorio de gran complejidad, debido a esto, se encuentra trabajando para desarrollar de una mejor aplicación y herramientas en materia de regulación, así como en mejorar la colaboración con las agencias homologas internacionales y otros terceros. La FDA ha establecido oficinas internacionales y enviado personal en lugares estratégicos de todo el mundo, para colaborar estrechamente con sus agencias regulatorias homólogas y otras organizaciones a fin de proteger a los consumidores estadounidenses. Como parte de estos esfuerzos de colaboración se encuentra la apertura de la oficina de la FDA en la Ciudad de México, en el comunicado de prensa lanzado el 15 de Diciembre de 2009 la Comisionada de la FDA, la Dra. Margaret A. Hamburg señaló lo siguiente: *“La apertura de esta oficina representa un paso importante en nuestra estrategia de rediseño de la seguridad de los productos. Nosotros, así como nuestros socios del gobierno mexicano, sabemos que la prevención es clave. Por ejemplo, más de una tercera parte de las frutas y vegetales frescos que nosotros consumimos provienen de México, así como lo son un gran número de nuestros dispositivos médicos. El tener expertos permanentes de la FDA a nivel local, beneficiará mutuamente nuestros dos países y nuestros respectivos ciudadanos”*.<sup>4</sup>

El 23 de Abril de 2012, la FDA publicó el reporte *Global Engagement* (Compromiso Global) que forma parte de una de las estrategias del *Pathway to Global Product Safety and Quality*. El este documento se detalla el enfoque que la agencia ha tomado para trabajar con las organizaciones y agencias internaciones, así como los mecanismos y programas bajo los cuales la FDA ha apoyado y colaborado con sus sistemas en todo el mundo.



**Figura 2. Distribución de las oficinas de la FDA en todo el mundo.**

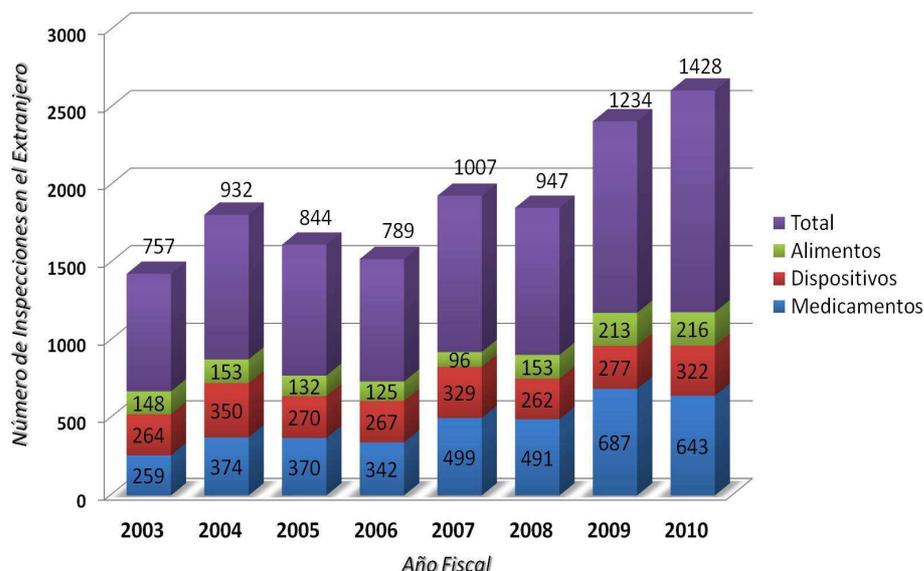
Fuente: <http://www.fda.gov/AboutFDA/GlobalInitiative/default.htm>



Es importante considerar que todos los productos regulados por la FDA se rigen bajo las mismas normas y estándares de calidad, tanto los fabricados en Estados Unidos como los que se producen en otras regiones del planeta. Estos productos deben pasar por procesos de evaluación antes de ser autorizada su comercialización (*Pre-Approval Submission*), como parte del cual se realizan auditorías a las instalaciones de fabricación. Cuando el fabricante cumple satisfactoriamente con todos los requisitos solicitados por la agencia se considera que su producto se encuentra “aprobado” por la FDA. La Agencia aplica controles para garantizar que todos los productos aprobados que se encuentran en el mercado son seguros y eficaces para los consumidores a lo largo de todo el ciclo su ciclo de vida, dentro de los que se encuentran los requisitos indicados en las regulaciones y la realización de auditorías periódicas en los establecimientos e instalaciones de fabricación. Cabe señalar que la frecuencia de las auditorías puede variar dependiendo de cada organización y de ser necesario, la FDA podrá realizar auditorías adicionales a las programadas en regularmente.

De manera consistente con el incremento en las importaciones de los productos regulados por la FDA también ha aumentado el número de las auditorías realizadas por la agencia en diferentes países del mundo. De acuerdo con información proporcionada por la División de Investigación de Campo en el Extranjero, durante el año 2010 se logró llevar a cabo un total de 1428 inspecciones internacionales, siendo la primera vez en la historia de la FDA que se alcanza esta cifra y para el año fiscal 2011 se tenían consideradas aproximadamente 2800 inspecciones dentro del Programa de Inspecciones Internacionales.<sup>5</sup>

**Inspecciones Realizadas por la FDA en el Extranjero por Año Fiscal y Tipo de Producto**

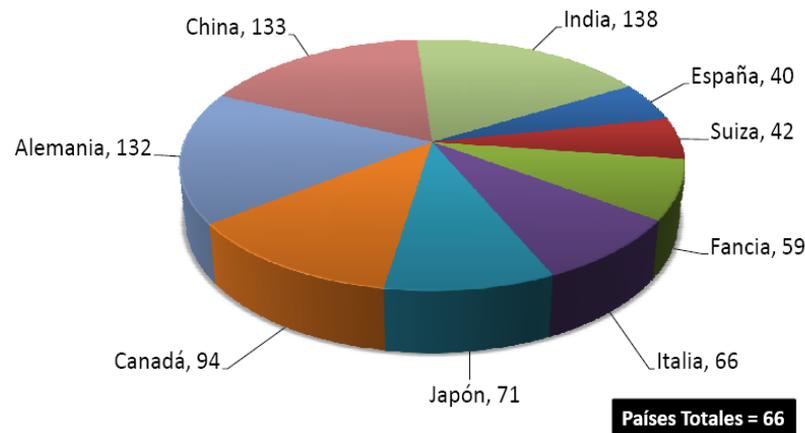


**Gráfica 2. Inspecciones realizadas por la FDA en diferentes el año en 2010.**

Versión traducida al español de la gráfica *FDA accomplished more foreign inspections in FY10 than at any other time in our history* extraída de la presentación del seminario web de la *Foreign Inspections* realizado el Mayo 17, 2011.



## Inspecciones Internacionales de la FDA en el Año Fiscal 2010 por País



**Gráfica 3. Inspecciones realizadas por la FDA en diferentes países del mundo en 2010.**

Versión traducida al español de la gráfica *FDA's International Inspections by Country, FY 2010* extraída de la presentación del seminario web de la *Foreign Inspections* realizado el Mayo 17, 2011.

En los próximos años se prevé un aumento significativo en las auditorías de la FDA en el extranjero, considerando la tasa de crecimiento pronosticada para los productos importados y los cambios realizados a la ley *Food Safety Modernization Act (FSMA)* firmada el 4 de Enero de 2011 por el Presidente Obama. Esta ley permite a la Agencia proteger mejor la salud pública al garantizar la seguridad del suministro de alimentos, plantea un enfoque preventivo de los problemas de inocuidad de los alimentos en vez de limitarse principalmente a reaccionar a los problemas después de que ocurren, otorga a la FDA nuevas facultades de ejecución destinadas a lograr índices de cumplimiento más altos con normas de inocuidad de los alimentos basadas en la prevención de los riesgos, a responder mejor a los problemas y contenerlos cuando estos ocurren. La actualización de esta Ley tiene como antecedentes los datos reportados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, que indican que alrededor de 48 millones de personas (1 de cada 6 estadounidenses) se enferman, 128.000 son hospitalizadas y 3.000 mueren cada año de enfermedades transmitidas por los alimentos.<sup>6</sup>

La *FSMA* reconoce que las normas de control preventivo mejoran la inocuidad de los alimentos sólo en la medida que los productores y procesadores las cumplan. Por lo tanto, será necesario que la FDA se encargue de la supervisión, garantice el cumplimiento de los requisitos y responda eficazmente cuando surjan problemas. La *FSMA* otorga a la FDA nuevos instrumentos importantes para la inspección y el cumplimiento, entre ellos establece una frecuencia de inspección obligatoria, basada en el riesgo, de los establecimientos de alimentos. Todos los establecimientos nacionales de alto riesgo deben inspeccionarse dentro de los cinco años de la promulgación y no menos de cada tres años a partir de entonces. En el plazo de un año de la promulgación, la ley dispone que la FDA inspeccione como mínimo 600 establecimientos extranjeros y duplique esas inspecciones cada año durante los siguientes cinco años.<sup>7</sup>



Por lo anterior, con base en la amplia gama de productos regulados por la FDA y su alta demanda, así como los tratados de libre comercio celebrados entre México y Estados Unidos, es posible considerar como una gran oportunidad de negocio el exportar a territorio estadounidense alguno de los productos regulados por la agencia. Dado que las regulaciones y el proceso de las Auditorías de la FDA forman parte de la obtención y mantenimiento de la aprobación de un producto y están presentes a lo largo del ciclo de vida del mismo, es fundamental para cualquier organización una profunda comprensión de los mismos a fin de poder cumplir con las expectativas de la Agencia.

### III. Resumen

Este trabajo permitirá dar a conocer con un mayor detalle el proceso de una inspección realizada por la agencia estadounidense FDA (Food and Drug Administration), teniendo como enfoque las auditorías realizadas a establecimientos dedicados a la fabricación de productos farmacéuticos. En la sección 4.1 se describirá el origen, evolución y aspectos generales de la FDA, así como el impacto e imagen actual de esta agencia a nivel internacional.

Como marco de referencia, en la sección 4.2 se definirán y describirán a las auditorías, los diferentes tipos que existen y aspectos generales de las mismas considerando lo descrito en las regulaciones en Buenas Prácticas de Fabricación y estándares internacionales de calidad. Posteriormente en la sección 4.3, se dará a conocer el proceso de una auditoría conducida por la FDA, destacando los objetivos que se persiguen, lineamientos generales, participantes y aspectos que son revisados durante las mismas. En la sección 4.4, se profundizará en el modelo de inspección por Sistemas y el concepto de Sistemas de Calidad de la FDA, lo cual permitirá conocer la base teórica en la cual se sustenta cualquier inspección de dicha agencia.

En la sección 4.5, se analizarán las dudas o expectativas respecto a las auditorías de la FDA, a las cuales en forma genérica se denominarán “Mitos”. Dentro de dicha sección también se indicarán las respuestas de cada mito a las cuales llamaremos “Realidades” y se fundamentan en lo establecido en las guías y regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación de la FDA e información obtenida de las fuentes indicadas en la bibliografía. Es importante señalar que la gran mayoría de los mitos indicados en la sección 5.5 han sido recopilados a través de experiencias profesionales propias y de otros colaboradores, de la industria farmacéutica y almacenes de distribución en México. La consolidación de dichas experiencias en el presente trabajo, brinda un enfoque práctico e información que sirve de guía respecto a las auditorías de la FDA en nuestro país.

Los temas abordados en cada capítulo del presente trabajo se han desarrollado considerando la información y enfoques actuales al respecto, sin embargo, debido al dinamismo e innovación regulatoria que caracterizan a la FDA es posible encontrar actualizaciones o cambios sustanciales en la información aquí descrita, por lo que se exhorta al lector a consultar siempre las publicaciones y sitio web oficial de la FDA.



### IV. Mitos y Realidades de las Auditorías FDA

#### 4.1. FDA: Origen, Evolución, Aspectos Generales, Impacto e Imagen Actual.

##### 4.1.1. Origen y Evolución

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA), puede distinguirse como la más antigua e integral agencia de protección del consumidor del Gobierno Federal de Estados Unidos. Sus orígenes se remontan a la reunión de Lewis Caleb Beck en la Oficina de Patentes alrededor de 1848 para llevar a cabo análisis químicos en los productos agrícolas, una función que el recién creado Departamento de Agricultura heredó en 1862. Aunque no fue conocida por su nombre actual hasta 1930, las modernas funciones regulatorias de la FDA comenzaron con la aprobación del *Acta de Alimentos Puros y Medicamentos* de 1906, una ley que prohibía el comercio interestatal de alimentos y medicamentos adulterados y mal etiquetados (con información engañosa). El jefe químico de la Dirección de Química del Departamento de Agricultura, Harvey Washington Wiley, había sido la fuerza impulsora detrás de esta ley y dirigió su aplicación en los primeros años, proporcionando los elementos básicos de protección que los consumidores nunca habían conocido antes de ese tiempo. Esta ley fue la culminación de aproximadamente 100 proyectos de ley durante veinticinco años que proponían detener los graves y prolongados abusos en el mercado de los productos para el consumidor. Con el tiempo, el cargo del químico principal de la Dirección de Química cambió a Comisionado de Alimentos y Medicamentos.<sup>8</sup>



**Figura 3. Harvey Washington Wiley (1883-1912) Jefe Químico de la Dirección de Química y considerado el "Padre de la Ley de Alimentos y Medicamentos Puros"**

Fuente: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/CentennialofFDA/default.htm>



*Yara Linares Gómez*

Como se ha mencionado anteriormente, la primera Ley Federal integral de protección al consumidor fue la *Ley de Medicamentos y Alimentos* de 1906, la cual podría decirse que fue la cumbre de la Era de la Legislación Progresista, no obstante que la ley tenía deficiencias (dejaba brechas entre los productos que cubría y muchos otros que no consideraba) y muchos artículos peligrosos para el consumidor continuaron legalmente en el mercado.

Un cambio en la voluntad política provino a principios de la década de 1930, alentado por la indignación nacional sobre algunos ejemplos atroces de productos para el consumidor que envenenaron, lisiaron y mataron a muchas personas.



**Figura 4. Sello de la Oficina Postal de los EE.UU. posterior a la publicación del Acta de 1906**

Fuente: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/default.htm>

La Oficina Postal de los Estados Unidos reconoció a la Ley de 1906 como un hito del siglo XX cuando lanzó el sello que se muestra a continuación, cuyo diseño se basó en una estampa de una medicina patente de dicha época.

El punto crítico ocurrió en 1937, cuando un producto farmacéutico no probado al salir al mercado mató a una gran cantidad de pacientes, incluyendo niños. La promulgación de la *Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos* de 1938 hizo más estrictos los controles sobre medicamentos y alimentos, incluyó nuevas protecciones para el consumidor en contra de cosméticos y dispositivos médicos ilegales, también mejoró la capacidad del gobierno para hacer cumplir la ley. Actualmente, dicha ley y sus enmiendas siguen vigentes.<sup>9</sup>

La FDA y sus responsabilidades han sufrido grandes cambios desde el año 1906. Del mismo modo, el propio mercado, las ciencias que contribuyen a generar los productos de la agencia regula y los cambios sociales, culturales, políticos y económicos que han formado el contexto de estos desarrollos, todos han sido testigos de las transformaciones durante el siglo pasado. Sin embargo, la misión principal de salud pública de la agencia sigue siendo ahora como entonces.

A continuación se muestra una línea del tiempo en la que se resumen los acontecimientos más relevantes en la historia de la FDA, desde su integración hasta la actualidad.<sup>10</sup>



Año	Acontecimiento
1820	Once médicos se reúnen en Washington, D.C., para establecer la farmacopea de Estados Unidos, el primer compendio de medicamentos estándar para los Estados Unidos.
1848	El acta <i>Drug Importation Act</i> es aprobada por el Congreso, exige la inspección del servicio de aduanas de Estados Unidos para detener la entrada de medicamentos adulterados desde el extranjero.
1862	El presidente Abraham Lincoln nombra a un químico, Charles M. Wetherill, para servir en el nuevo Departamento de Agricultura. Este fue el comienzo de la Dirección de Química, el predecesor de la FDA.
1880	Peter Collier, químico jefe del Departamento de Agricultura de Estados Unidos, recomienda la aprobación de una ley nacional de alimentos y medicamentos, siguiendo sus propias investigaciones de adulteración de alimentos. El proyecto de ley fue rechazado pero durante los 25 años siguientes, se introdujeron en el Congreso más de 100 proyectos de ley sobre alimentos y medicamentos.
1883	El Dr. Harvey W. Wiley se convierte en jefe químico, ampliando los estudios de adulteración alimentos de la Dirección de Química. Abogando por una ley federal, el Dr. Wiley es llamado "Crusading Chemist" (químico de la cruzada o misionero) y "Padre de la Ley de Alimentos y Medicamentos Puros". Se retiró del servicio de Gobierno en 1912 y murió en 1930.
1897	Se aprueba el acta <i>Tea Importation Act</i> , que prevé la inspección aduanera de todo el té que entra a los puertos estadounidenses, a expensas de los importadores.
1898	La Asociación Oficial de Químicos Agrícolas (ahora AOAC Internacional) establece un Comité de Normas de Alimentos, encabezado por el Dr. Wiley. Los estados empiezan a incorporar estos estándares en sus estatutos de alimentos.
1902	El acta <i>Biologics Control Act</i> se aprueba para garantizar la pureza y seguridad de sueros, vacunas y productos similares utilizados para prevenir o tratar enfermedades en los seres humanos.
1902	El Congreso asigna \$5 000 dólares a la Dirección de Química para estudiar los conservantes químicos y colores, así como sus efectos en la digestión y la salud. Los estudios del Dr. Wiley llaman la atención generalizada al problema de la adulteración de alimentos. Crece el apoyo público para la aprobación de una ley federal de alimentos y medicamentos.
1906	El acta original <i>Food and Drugs Act</i> es aprobada por el Congreso el 30 de Junio y firmada por el Presidente Theodore Roosevelt. Ésta prohíbe el comercio interestatal de alimentos, bebidas y de medicamentos adulterados y etiquetados con informaciones falsas. El acta de Inspección de Carnes es aprobada el mismo día.
1906	Los principales problemas que conducen a la promulgación de estas leyes fueron las impactantes revelaciones de insalubridad en plantas de empaque de carne documentadas en la prensa y descritas en la novela de Upton Sinclair <i>La Jungla</i> , el uso de conservantes y colorantes venenosos en alimentos, así como las reclamaciones de inútiles y peligrosos realizadas a remedios universales (cure-all medicines) patentados.
1907	Se expidió el Primer Reglamento Certificado sobre Colores, a solicitud de fabricantes y consumidores, en el cual se enumeraban siete colores considerados adecuados para su uso en alimentos.
1907	En el caso de los Estados Unidos v. Johnson, la Suprema Corte resuelve que la Ley de Alimentos y Medicamentos de 1906 no prohíbe falsas afirmaciones terapéuticas sino sólo falsas y engañosas declaraciones sobre los ingredientes o la identidad de un medicamento.
1911	La Asociación Médica Americana lanza la publicación <i>Nostrums And Quackery</i> , en la cual revela la muerte de bebés a causa del Jarabe Calmante de la Sra. Winslow. Este jarabe que tenía como ingrediente la morfina fue comercializado desde 1949 y era ampliamente usado para la dentición y cólico de bebés.



Año	Acontecimiento
1912	El Congreso promulga la <i>Enmienda Sherley</i> para cubrir la sentencia en Estados Unidos v. Johnson. Esta prohíbe el etiquetado de medicamentos con falsas afirmaciones terapéuticas que pretenden estafar al comprador, siendo una norma difícil de probar.
1913	La <i>Enmienda Gould</i> requiere que el contenido del empaque de alimentos sea "clara y visiblemente marcado en el exterior del paquete en términos de peso, medida o conteo numérico".
1914	En el caso de los Estados Unidos v. Lexington Mill y Elevator Company, la Suprema Corte emite su primera sentencia sobre aditivos para alimentos. Dictaminó que a fin de que la harina blanqueada con residuos de nitrito se prohíba de los alimentos, el Gobierno debe demostrar una relación entre los aditivos químicos y los daños que supuestamente causó en los seres humanos. La Corte también señaló que la sola presencia de un ingrediente no era suficiente para volver ilegales a los alimentos. El acta <i>Harrison Narcotic Act</i> requiere recetas para productos que excedan el límite permitido de narcóticos y exige incrementar la retención de registros por parte médicos y farmacéuticos que dispensan estupefacientes.
1924	En el caso de los Estados Unidos v. 95 Barrels Alleged Apple Cider Vinegar, la Suprema Corte resuelve que la FDA condena a todas las declaraciones, el diseño o el emblema en la etiqueta de un producto que pueden inducir a error o engaño, incluso si es técnicamente cierto.
1927	La Dirección de Química se dividió en dos entidades por separado: la Administración de Alimentos, Medicamentos e Insecticidas (una entidad reguladora) y la Administración de Química y Suelos (una entidad investigadora). En 1930, se acortó el nombre del organismo regulador a Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) según la ley de asignaciones agrícolas.
1930	La <i>Enmienda McNary-Mapes</i> autoriza las normas de la FDA de calidad y llenado de contenedores para alimentos enlatados, excluyendo carne y productos de leche.
1933	La FDA recomienda una revisión completa de la obsoleta <i>Food and Drugs Act</i> de 1906. El primer proyecto de ley se presentó en el Senado, lanzando una batalla legislativa de cinco años.
1935	El Gobierno de los Estados Unidos comienza la publicación del Registro Federal.
1937	El Elixir de Sulfanilamida, que contiene el solvente venenoso dietilenglicol, mata a 107 personas, muchos de los cuales son niños, dramatizando la necesidad de establecer la seguridad de los medicamentos antes de su comercialización y de aprobar la ley de alimentos y medicamentos pendiente.
1938	La <i>Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FDC)</i> de 1938 es aprobada por el Congreso, la cual contiene nuevas disposiciones: <ul style="list-style-type: none"><li>• Extender el control a cosméticos y dispositivos terapéuticos.</li><li>• Exigir a los nuevos medicamentos la demostración de que son seguros antes de su comercialización. Iniciando un nuevo sistema de regulación de medicamentos.</li><li>• Eliminar el requisito de la Enmienda Sherley para demostrar la intención de defraudar en los casos de falsa rotulación de medicamentos.</li><li>• Asegurar el establecimiento de tolerancias de seguridad para sustancias venenosas inevitables.</li><li>• Autorizar estándares de identidad, calidad y llenado de contenedores para alimentos.</li><li>• Autorizar inspecciones a fábricas.</li><li>• Agregar el recurso de mandamientos judiciales de la Corte a las penas anteriores de confiscación y enjuiciamientos.</li></ul>
1939	En virtud del acta <i>Wheeler-Lea Act</i> , la Comisión Federal de Comercio se encarga de supervisar la publicidad asociada con los productos regulados por la FDA, con la excepción de medicamentos recetados. Se expidieron las primeras <i>Normas de Alimentos</i> para tomates enlatados, puré de tomates y extracto de tomates.



Año	Acontecimiento
1940	La FDA es transferida del Departamento de Agricultura a la Agencia Federal de Seguridad, con Walter G. Campbell nombrado como el primer Comisionado de Alimentos y Medicamentos.
1941	La enmienda <i>Insulin Amendment</i> requiere a la FDA analizar y certificar la pureza y potencia de este medicamento salvavidas para la diabetes.
1943	En el caso de los Estados Unidos v. Dotterweich, la Suprema Corte resuelve que los funcionarios responsables de una empresa, así como la Corporación en sí, pueden ser procesados por violaciones. No necesita ser comprobado que los funcionarios pretendían, o incluso conocían, las violaciones.
1944	Se aprueba el acta <i>Public Health Service Act</i> , cubriendo un amplio espectro de problemas de salud, incluyendo la regulación de productos biológicos y el control de enfermedades transmisibles.
1945	La <i>Enmienda de la Penicilina</i> , que requiere a la FDA el análisis y certificación de la seguridad y la eficacia de todos los productos de penicilina. Las enmiendas posteriores extendieron este requisito a todos los antibióticos. En 1983 se determinó este control que ya no era necesario y fue abolido.
1948	La <i>Enmienda Miller</i> afirma que la <i>Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos</i> se aplica a las mercancías reguladas por la FDA que han sido transportadas de un Estado a otro y han llegado a los consumidores.
1949	Por primera vez, la FDA publicó un documento de orientación para la industria. La guía: "Procedimientos para la Evaluación de la Toxicidad de las Sustancias Químicas en los Alimentos" (" <i>Procedures for the Appraisal of the Toxicity of Chemicals in Food</i> "), llegó a ser conocida como el "Libro Negro".
1950	En el caso <i>Alberty Food Products Co. v. Estados Unidos</i> , una corte de Apelaciones resuelve que las instrucciones de uso en la etiqueta de un medicamento deben incluir el propósito para el cual se ofrece dicho medicamento. Por lo tanto, un remedio inútil no puede escapar a la ley al no declarar la condición que pretende tratar.
1950	El Congreso aprueba la <i>Oleomargarine Act</i> , eliminando el impuesto federal de 10 centavos por libra sobre la margarina coloreada y exigiendo una rotulación clara que la distinga de la mantequilla.
1950	El Comité Delaney inicia una investigación del Congreso sobre la seguridad de los productos químicos en alimentos y cosméticos, sentando las bases para las enmiendas <i>Miller Pesticide Amendment</i> de 1954, <i>Food Additives Amendment</i> de 1958 y <i>Color Additive Amendment</i> de 1960.
1951	La <i>Enmienda Durham-Humphrey</i> define los tipos de medicamentos que no pueden utilizarse de manera segura sin la supervisión médica y restringe su venta a la prescripción por un profesional autorizado.
1952	En el caso <i>los Estados Unidos v. Cardiff</i> , la Corte Suprema resuelve que la disposición de inspección a fábricas de la Ley FDC de 1938 es demasiado vaga para aplicarse como derecho penal.
1952	Se designaron consultores de la FDA para el consumidor en cada distrito local, para mantener comunicación con los consumidores y garantizar que la FDA considera sus necesidades y problemas.
1953	La Agencia Federal de Seguridad se convierte en el Departamento de Salud, Educación y Bienestar (HEW, por sus siglas en inglés). La enmienda <i>Factory Inspection Amendment</i> aclara la ley previa y exige a la FDA dar a los fabricantes informes escritos de las condiciones observadas durante las inspecciones y los análisis de las muestras de fábrica.



Año	Acontecimiento
1954	<p>La enmienda <i>Miller Pesticide Amendment</i> explica los procedimientos para establecer los límites de seguridad de residuos de pesticidas en materias primas agrícolas.</p> <p>Es llevado a cabo por la FDA el primer examen radiológico de alimentos en gran escala. Se realizó a un atún presuntamente radioactivo que estaba siendo importado de Japón (después de las explosiones atómicas en el Pacífico). La FDA comienza el seguimiento durante todo el día para atender la emergencia.</p>
1955	<p>La Secretaria de la HEW Oveta Culp Hobby, nombra a un Comité de 14 ciudadanos para estudiar la adecuación de las instalaciones y programas de la FDA. El Comité recomienda una ampliación sustancial del personal e instalaciones de la FDA, un nuevo edificio para la oficina central y mayor uso de programas educativos e informativos.</p> <p>La División de Control Biológicos se convirtió en una entidad independiente dentro de los Institutos Nacionales de Salud. Después de la creación de la vacuna contra la polio, esta se asocia con unos 260 casos de poliomielitis.</p>
1958	<p>Se promulgó la <i>Enmienda de Aditivos de Alimentos</i>, que requiere a los fabricantes establecer la seguridad de los aditivos para los alimentos. La <i>Cláusula de Delaney</i> prohíbe la aprobación de cualquier aditivo alimenticio que haya mostrado inducir cáncer en los seres humanos o animales.</p> <p>La FDA publica en el Registro Federal la primera lista de casi 200 Sustancias Generalmente Reconocidas como Seguras (GRAS, por sus siglas en inglés).</p>
1959	<p>La FDA retira cultivos de arándanos estadounidenses tres semanas antes del día de Acción de Gracias para realizar pruebas y verificar la presencia de aminotriazol, un herbicida que causa cáncer en animales de laboratorio. Las latas de salsa de arándanos reaparecieron en los estantes de los supermercados a tiempo para el Día de Acción de Gracias, etiquetadas con leyendas que aseguraban al comprador que la fruta había sido inspeccionada y aprobada por la FDA.</p>
1960	<p>Se promulga la enmienda <i>Color Additive Amendment</i>, que requiere a los fabricantes establecer la seguridad de los aditivos de color en alimentos, medicamentos y cosméticos. La <i>Cláusula de Delaney</i> prohíbe la aprobación de cualquier aditivo de color que haya mostrado inducir cáncer en los seres humanos o animales.</p> <p>La ley <i>Federal Hazardous Substances Labeling Act</i>, aplicada por la FDA, requiere la colocación de advertencias prominentes en las etiquetas de productos químicos domésticos peligrosos.</p>
1962	<p>Se descubre que la Talidomida, una nueva píldora sedante y contra náuseas durante el embarazo, ha causado defectos de nacimiento en miles de bebés nacidos en Europa occidental. Noticias sobre el papel de Dr. Frances Kelsey, oficial médico de la FDA, para mantener este medicamento fuera del mercado de los Estados Unidos, despiertan el apoyo público de regulación de medicamentos más fuerte.</p> <p>Las <i>Enmiendas Kefauver-Harris de Medicamentos</i> son aprobadas para asegurar la eficacia y una mayor seguridad de los medicamentos. Por primera vez, los fabricantes de medicamentos están obligados a demostrar a la FDA la eficacia de sus productos antes de su comercialización. La nueva ley también exige de la <i>Cláusula de Delaney</i> a los medicamentos y aditivos de alimentos para animales que hayan demostrado inducir cáncer pero que no dejan niveles detectables de residuos en los alimentos que consumen los seres humanos.</p>
1965	<p>La <i>Carta de los Derechos de los Consumidores</i> es proclamada por el Presidente John F. Kennedy en un mensaje al Congreso. Se incluye el derecho a la seguridad, el derecho a ser informado, el derecho a elegir y el derecho a ser oído.</p> <p>Las <i>Enmiendas de Control de Drogas de Abuso</i> son promulgadas para tratar los problemas causados por el abuso de depresores, estimulantes y alucinógenos.</p>



Año	Acontecimiento
1966	<p>La FDA contrata a la Academia Nacional de Ciencias /Consejo Nacional de Investigación para realizar la evaluación de la eficacia de 4 000 medicamentos aprobados solo en base a su seguridad entre 1938 y 1962.</p> <p>El acta <i>Child Protection Act</i> amplía el alcance de <i>Ley Federal de Etiquetado de Sustancias Peligrosas</i> para prohibir juguetes peligrosos y otros artículos también peligrosos, en los que no se pueden escribir las advertencias adecuadas en la etiqueta.</p> <p>El acta <i>Fair Packaging and Labeling Act</i> requiere a todos los productos de consumo en comercio interestatal, ser etiquetados honesta e informativamente cumpliendo las disposiciones de la FDA sobre alimentos, medicamentos, cosméticos y productos sanitarios.</p>
1968	<p>La Oficina de Control de Drogas de Abuso de la FDA y el Departamento del Tesoro de la Oficina de Fiscalización de Estupefacientes, son transferidos al Departamento de Justicia para formar la Oficina de Narcóticos y Drogas Peligrosas (BNDD, por sus siglas en inglés), consolidando los esfuerzos de la policía en sustancias de abuso.</p> <p>La reorganización de los programas de salud federal coloca a la FDA en el Servicio de Salud Pública.</p> <p>La FDA constituye el Drug Efficacy Study Implementation (DESI) para aplicar las recomendaciones de la Academia Nacional de Ciencias sobre la investigación de la efectividad de los medicamentos comercializados por primera vez entre 1938 y 1962.</p> <p>Las <i>Enmiendas de Medicamentos de Uso Animal</i> colocan toda la regulación de nuevos medicamentos veterinarios bajo la Sección 512 de la <i>Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos</i>, haciendo más eficiente la aprobación de medicamentos y alimentos medicados para animales.</p>
1969	<p>La FDA comienza con la administración de programas de saneamiento para leche, mariscos, servicios de comida e instalaciones de viaje interestatales, así como para la prevención de accidentes y envenenamiento. Estas responsabilidades le fueron transferidas de otras unidades del Servicio de Salud Pública (PHS, por sus siglas en inglés).</p> <p>La Conferencia de la Casa Blanca sobre Alimentación, Nutrición y Salud recomienda una revisión sistemática de las sustancias GRAS, a la luz de la prohibición de la FDA del edulcorante artificial Ciclamato. El Presidente Nixon ordena a la FDA la revisión su lista de GRAS.</p>
1970	<p>En el caso <i>Upjohn v. Finch</i>, la Corte de Apelaciones defiende la aplicación de las <i>Enmiendas de Eficacia de Medicamentos</i> de 1962 al dictaminar que el éxito comercial por sí solo no constituye una evidencia sustancial de la eficacia y seguridad de un medicamento.</p> <p>La FDA requiere el primer instructivo de uso en un medicamento: los anticonceptivos orales deben contener información acerca de los riesgos específicos y beneficios para el paciente.</p> <p>La ley <i>Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act</i> reemplaza a las leyes anteriores y clasifica a las drogas con base su potencial de abuso y adicción en comparación con su valor terapéutico.</p> <p>Se establece la Agencia de Protección Ambiental y toma el control del programa de la FDA para el establecimiento de tolerancias de pesticidas.</p>



Año	Acontecimiento
1971	<p>La Oficina de Salud Radiológica del PHS es transferida a la FDA. Su misión es la protección contra la exposición humana innecesaria a la radiación de productos electrónicos en el hogar, la industria y las tecnologías de curación.</p> <p>Se establece el Centro Nacional para la Investigación Toxicológica en las instalaciones biológicas del Arsenal Pine Bluff en Arkansas. Su misión es examinar los efectos biológicos de los productos químicos en el medio ambiente y la extrapolación de los datos de animales de experimentación a la salud humana.</p> <p>Se remueve de la lista de GRAS de la FDA el edulcorante artificial Sacarina, quedando en espera de nuevos estudios científicos.</p>
1972	<p>Se realiza la Revisión de Medicamentos Over-the-Counter (OTC) para evaluar aproximadamente 800 ingredientes activos en uso, comenzado a aumentar la seguridad, la eficacia y el adecuado etiquetado de los medicamentos vendidos sin receta.</p> <p>La regulación de Productos Biológicos (incluyendo sueros, vacunas y hemoderivados) se transfiere de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) a la FDA.</p>
1973	<p>La Suprema Corte defiende la ley de eficacia de medicamentos de 1962 y respalda la acción de la FDA para controlar todas las clases de productos a través de regulaciones en lugar de depender solamente de litigios que requieren mucho tiempo.</p> <p>Se emiten regulaciones para alimentos procesados de baja acidez, posterior a los brotes de botulismo causados por alimentos enlatados, para garantizar que los alimentos de baja acidez envasados tienen un tratamiento térmico adecuado y no son peligrosos.</p> <p>La Comisión de Seguridad de Productos del Consumidor creada por el Congreso; toma poder de los programas iniciados por la FDA, bajo las actas; <i>Caustic Poison Act</i> de 1927, <i>Federal Hazardous Substances Labeling Act</i> de 1960, <i>Child Protection Act</i> 1966 y las actividades de prevención de accidentes del PHS para la seguridad de los juguetes, electrodomésticos, etc.</p>
1976	<p>Las <i>Enmiendas de Dispositivos Médicos</i> se aprueban para garantizar la seguridad y eficacia de los dispositivos médicos, incluidos los productos de diagnóstico. Las enmiendas exigen a los fabricantes a registrarse ante la FDA y seguir los procedimientos de control de calidad. Algunos productos deberán tener previa aprobación por la FDA y otros deberán cumplir con estándares de desempeño antes de comercialización. Esto teniendo como base el hallazgo de que dispositivos defectuosos habían causado 10 000 lesiones, incluyendo 731 muertes.</p> <p>Las <i>Enmiendas de Vitaminas y Minerales ("Proxmire Amendments")</i> detienen a la FDA de establecer estándares que limiten la potencia de vitaminas y minerales en suplementos alimenticios o de ser regulados como medicamentos, basados únicamente en la potencia.</p>
1977	<p>El estudio de la Sacarina y el acta <i>Labeling Act</i> se aprueban por el Congreso, con lo cual detienen a la FDA de prohibir dicho edulcorante químico, sin embargo, es exigida la colocación de una etiqueta que advierta que se ha encontrado que causa cáncer en animales de laboratorio.</p> <p>Se introduce el Programa de Monitoreo y Bioinvestigación como una iniciativa de todo la agencia para asegurar la calidad y la integridad de los datos sometidos a la FDA y prevé la protección de sujetos humanos en ensayos clínicos, centrándose en los estudios preclínicos en animales, investigaciones clínicas y la labor de las juntas de revisión institucional.</p>



Año	Acontecimiento
1979	A pocas horas de haber ocurrido la emergencia nuclear de Three Mile Island del 28 de marzo de 1979, la FDA contrata firmas en Missouri, Michigan y Nueva Jersey para preparar y envasar suficientes dosis de yoduro de potasio, para proteger de la amenaza de cáncer de tiroides a quienes estuvieran expuestos a la radiación. Casi un cuarto de un millón de botellas (suficientes para cada hogar de la zona) se entregaron a Harrisburg, Pennsylvania dentro de 72 horas.
1980	El acta <i>Infant Formula Act</i> establece controles especiales de la FDA para garantizar la inocuidad y contenido nutricional necesarios.
1981	La FDA y el Departamento de Salud y Servicios Humanos revisan las regulaciones para la protección de pacientes, con base en el Informe de Belmont de 1979, que había sido emitido por la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigaciones Biomédicas y de Comportamiento. Las normas revisadas proporcionan una representación más amplia en las juntas de revisión institucional y detallan los elementos de lo que constituye el consentimiento informado, entre otras disposiciones.
1982	La FDA emite las <i>Tamper-resistant Packing Regulations</i> para prevenir intoxicaciones, como fueron las muertes por cianuro colocado en cápsulas de Tylenol. La <i>Federal Anti-Tampering Act</i> fue aprobada en 1983, convirtiéndose en un delito el alterar productos de consumo en empaque.  La FDA publica el primer "Libro Rojo" (sucesor de "Libro Negro" de 1949), conocido oficialmente como los Principios Toxicológicos para la Evaluación de la Seguridad de los Aditivos Alimentarios Directos y Aditivos de Color utilizados en los Alimentos.
1983	Se aprueba el acta <i>Orphan Drug Act</i> , permitiendo a la FDA el promover la investigación y comercialización de los medicamentos necesarios para el tratamiento de enfermedades raras.
1984	Las leyes <i>Fines Enhancement Laws</i> de 1984 y 1987 enmiendan el código de los Estados Unidos para aumentar considerablemente las penas por los delitos federales. Ahora, la multa máxima para los individuos es de \$100,000 por cada delito y \$250,000 si la violación es un delito grave o causa la muerte. Para las empresas, se duplican las cantidades.  El acta <i>Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act</i> acelera la disponibilidad de medicamentos genéricos menos costosos, al permitir a la FDA la aprobación de las solicitudes para comercialización de las versiones genéricas de los medicamentos de marca sin repetir la investigación realizada para probar su seguridad y eficacia. Al mismo tiempo, las empresas de medicamentos de marca pueden aplicar por hasta cinco años adicionales para la protección de las patentes de los nuevos medicamentos desarrollados, con el fin de recuperar el tiempo perdido de sus productos durante el proceso de aprobación por la FDA.
1985	Es autorizada por la FDA una prueba de sangre para determinar SIDA, en su primera gran acción para proteger a los pacientes de donantes infectados.
1986	El acta <i>Childhood Vaccine Act</i> requiere la información del paciente sobre vacunas, otorga a la FDA la autoridad para el retiro de productos biológicos y autoriza sanciones civiles.
1987	Se revisan las regulaciones para medicamentos en investigación a fin de ampliar el acceso a fármacos experimentales para los pacientes con enfermedades graves que no tienen terapias alternativas.
1988	El acta <i>Food and Drug Administration Act</i> de 1988 establece oficialmente a la FDA como una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos con un Comisionado de Alimentos y Medicamentos nombrado por el Presidente con la asesoría y consentimiento del Senado, y en términos generales detalla las responsabilidades del Secretario y el Comisionado con respecto a investigación, aplicación de la ley, educación e información.  La Ley de Comercialización de Medicamentos de Prescripción prohíbe la desviación de medicamentos de prescripción de los canales comerciales legítimos. El Congreso considera que la reventa de estos medicamentos conduce a la distribución al público de medicamentos mal etiquetados, adulterados y falsificados. La nueva ley requiere a los mayoristas de medicamentos ser autorizados por los estados;



Año	Acontecimiento
	<p>restringe la reimportación de otros países; y prohíbe la venta, comercio o compra de muestras de medicamentos y el tráfico o falsificación de cupones canjeables de medicamentos.</p> <p>El acta <i>Generic Animal Drug and Patent Term Restoration Act</i> extiende a los productos veterinarios los beneficios otorgados a los medicamentos de uso humano en el acta <i>Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act</i> de 1984. Las empresas pueden producir y vender las versiones genéricas de medicamentos aprobados de uso animal después de Octubre de 1962, sin tener que duplicar la investigación realizada para probar que son seguridad y eficacia. La ley también autoriza la extensión de las patentes de los medicamentos veterinarios.</p>
1989	<p>La FDA hace público el retiro nacional todos los suplementos alimenticios sin receta (OTCs) que contienen 100 miligramos o más de L-Triptófano, debido a un claro vínculo entre el consumo de tabletas de L-Triptófano con un brote de Síndrome de Eosinofilia Mialgia (EMS) en los Estados Unidos, caracterizado por fatiga, dificultad para respirar y otros síntomas. En 1990 los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades confirman más de 1500 casos de EMS, incluyendo 38 muertes. La FDA prohíbe la importación de L-Triptófano.</p>
1990	<p>En respuesta al aumento del tráfico ilícito, el Congreso aprueba el acta <i>Anabolic Steroid Act</i> de 1990, en la cual se identifica a los esteroides anabólicos como una nueva clase de drogas y especifica más de dos docenas de artículos como sustancias controladas. Además, se establece una definición de esta clase en cuatro partes, para permitir que nuevos compuestos en el mercado sean asignados a esta categoría y por lo tanto ser regulados como sustancias controladas.</p> <p>El acta <i>Nutrition Labeling and Education Act</i> requiere que todos los alimentos envasados porten etiquetas nutricionales y que todas las propiedades saludables de los alimentos sean consistentes con los términos definidos por el Secretario de Salud y Servicios Humanos. La ley anticipa los requisitos de Estado sobre normas alimentarias, etiquetado nutricional y propiedades saludables y, por primera vez, se autorizan algunas declaraciones de propiedades saludables de los alimentos. La tabla de ingredientes de alimentos, tamaños de las porciones y términos tales como "bajo en grasa" y "light" (ligero) son estandarizados.</p> <p>Se aprueba el acta <i>Safe Medical Devices Act</i>, la cual exige que los hogares de ancianos, hospitales y otras instalaciones que utilizan dispositivos médicos reporten a la FDA los incidentes en los que se sugiera que un dispositivo médico probablemente causó o contribuyó a la muerte, enfermedades o lesiones graves de un paciente. También exige a los fabricantes llevar a cabo la vigilancia de los dispositivos permanentemente implantados posterior a su comercialización, en los que cualquier falla podría causar daños graves o la muerte, así como establecer métodos para el rastreo y localización de pacientes que dependan de dichos dispositivos. El acta autoriza a la FDA para ordenar el retiro del mercado de dispositivos médicos y otras acciones.</p>
1991	<p>Se publican regulaciones para acelerar la revisión de los medicamentos para enfermedades mortales.</p> <p>La <i>Política de Protección de los Sujetos Humanos en la Investigación</i>, promulgada por la FDA y el Departamento de Salud y Servicios Humanos en 1981, es aprobada por más de una docena de entidades federales involucradas en la investigación con sujetos humanos y pasa a ser conocida como la Regla Común. En esta regla se indican como requisitos para los investigadores; obtener y documentar el consentimiento informado, asegurar una protección especial para los niños, las mujeres y los presos, elaborar los procedimientos necesarios para las juntas de revisión institucional y asegurar que las instituciones de investigación cumplen con la normativa.</p>
1992	<p>El acta <i>Generic Drug Enforcement Act</i> impone la inhabilitación y otras sanciones a los actos ilícitos relacionados con las solicitudes de medicamentos abreviadas.</p> <p>El acta <i>Prescription Drug User Fee Act</i> obliga a los fabricantes de medicamentos y productos biológicos a realizar pagos por las solicitudes de productos y suplementos, entre otros servicios. En este documento, también se requiere a la FDA utilizar dichos fondos para contratar más revisores</p>



Año	Acontecimiento
	<p>para la evaluación de solicitudes.</p> <p>La ley <i>Mammography Quality Standards Act</i> requiere que todas las instalaciones de mamografías en los Estados Unidos deberán estar acreditadas y certificadas por el Gobierno Federal, cumpliendo con las normas de calidad efectivas al 01 de Octubre de 1994. Después de la certificación inicial, las instalaciones deberán pasar las inspecciones anuales realizadas por inspectores federales o estatales.</p> <p>Bajo el acta <i>Nutrition Labeling and Education Act</i> de 1990, se exige la información nutricional y la información nutricional básica por porción en los alimentos. Teniendo como base las últimas recomendaciones de salud pública, la FDA y el Servicio de Inspección y Seguridad de los Alimentos del Departamento de Agricultura, modifican las etiquetas de los alimentos para listar los nutrientes más importantes en un formato fácil de seguir.</p>
1993	<p>La consolidación de varios sistemas de notificación de reacciones adversas es lanzada como MedWatch, que se diseñó para el reporte voluntario de problemas asociados con productos médicos siendo completado por profesionales de la salud y presentado a la FDA.</p> <p>Debido a la revisión de una política de 1977, en la que se excluye a las mujeres embarazadas de los primeros estudios con medicamentos, la FDA emite guías solicitando mejores evaluaciones de las respuestas de medicación en función del género. Las empresas son alentadas para incluir a pacientes de ambos sexos en sus investigaciones de medicamentos y analizar los fenómenos específicos de género.</p>
1994	<p>El acta <i>"Dietary Supplement Health and Education Act"</i> establece los requisitos específicos de etiquetado, proporciona un marco regulatorio y autoriza a la FDA para promulgar regulaciones de buenas prácticas de fabricación para los suplementos dietéticos. Esta ley define a los "suplementos dietéticos", a los "ingredientes alimenticios" y clasifica a ambos como alimentos. El acta también establece una Comisión para recomendar cómo regular las declaraciones de las etiquetas.</p> <p>La FDA anuncia que podría considerar la posibilidad de regular la nicotina en los cigarrillos como una droga, en respuesta a la petición de un ciudadano a través de la organización <i>"Coalition on Smoking or Health"</i>.</p> <p>El acta <i>Uruguay Round Agreements Act</i> amplía los términos de las patentes de medicamentos estadounidenses de 17 a 20 años.</p> <p>En el acta <i>Animal Medicinal Drug Use Clarification Act</i> se permite a los médicos veterinarios el prescribir en forma diferente a lo indicado en la etiqueta el uso de medicamentos veterinarios, para animales bajo circunstancias determinadas. Además, la legislación permite a veterinarios autorizados prescribir medicamentos humanos para su uso en animales bajo ciertas condiciones.</p>
1995	<p>La FDA declara que los cigarrillos son "dispositivos de suministro de drogas". Se proponen restricciones para su comercialización y venta a fin de reducir el hábito de fumar entre los jóvenes.</p> <p>Es anunciada una serie de reformas propuestas para reducir la carga regulatoria sobre los fabricantes farmacéuticos, incluyendo una ampliación del material promocional permitido que las empresas pueden distribuir a los profesionales de la salud sobre los usos aprobados de los medicamentos, la simplificación de ciertos elementos en la documentación de los estudios de investigación de medicamentos y una reducción tanto en los reportes de impacto ambiental como en los requisitos previos de aprobación en la fabricación tabletas. Se publica la política <i>Compliance Policy Guide on International Memoranda of Understanding (MOU)</i>.</p>



Año	Acontecimiento
1996	<p>El acta <i>Federal Tea Tasters Repeal Act</i> deroga al acta de 1897 <i>Tea Importation Act</i>, para eliminar el Consejo de Expertos de Té y las tarifas a los usuarios por las pruebas realizadas por la FDA a todo el té importado. El Té en sí continua siendo regulado por la FDA.</p> <p>Son revocados los requisitos de notificación de la sacarina bajo el acta <i>Saccharin Notice Repeal Act</i>.</p> <p>El acta <i>Animal Drug Availability Act</i> añade flexibilidad al proceso de aprobación de medicamentos de uso animal, proporcionando un etiquetado flexible y una comunicación más directa entre patrocinadores de los medicamentos y la FDA.</p>
1997	<p>El acta <i>Food Quality Protection</i>, modifica a la <i>Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos</i>, eliminando la aplicación de la <i>Cláusula de Delaney</i> para pesticidas.</p> <p>La Ley <i>Food and Drug Administration Modernization Act</i> reautoriza el acta <i>Prescription Drug User Fee Act</i> de 1992 y exige las más amplias reformas en las prácticas de la Agencia desde 1938. Las disposiciones incluyen medidas para acelerar la revisión de dispositivos médicos, regular la publicidad de los usos no autorizados de medicamentos y dispositivos aprobados, así como regular las declaraciones de salud en los alimentos.</p>
1998	<p>La FDA promulga la "<i>Pediatric Rule</i>", una regulación que exige a los fabricantes de ciertos medicamentos y productos biológicos (nuevos y existentes) llevar a cabo estudios para evaluar su seguridad y eficacia en los niños.</p> <p>Inicia la primera fase para consolidar los laboratorios de la FDA a nivel nacional de 19 instalaciones a 9 para el año 2014, incluyendo la dedicación del primero de cinco nuevos laboratorios regionales.</p> <p>La norma HACCP sobre jugos estipuló procedimientos para la elaboración segura y salubre de jugos y su importación, y también exigió la colocación de etiquetas de advertencia en los jugos no pasteurizados.</p>
1999	<p>Se funda <i>ClinicalTrials.gov</i> para proporcionar al público información actualizada sobre la inscripción en investigaciones clínicas apoyadas por el Gobierno Federal y privada, ampliando así el acceso de pacientes a estudios de tratamientos prometedores.</p> <p>Una norma final exige que las etiquetas de todos los medicamentos de venta libre (OTC) deben contener datos en un formato estandarizado. Esta información sobre el medicamento (drug facts) está diseñada para proporcionar al paciente información fácil de encontrar, en forma análoga con la etiqueta de información nutricional de los alimentos.</p>
2000	<p>La Suprema Corte de los Estados Unidos, defiende una decisión anterior en el caso de la FDA v. Brown &amp; Williamson Tobacco Corp. et al., dictaminó que la FDA no tiene autoridad para regular el tabaco como un medicamento. Dentro de las semanas de esta sentencia, la FDA revocó su ley final, publicada en 1996, que restringía la venta y distribución de cigarrillos y productos de tabaco sin humo a niños y adolescentes, la cual determinaba que los cigarrillos y productos de tabaco sin humo son productos de combinación, que constan de un fármaco (nicotina) y componentes del dispositivo destinado a suministrar la nicotina al cuerpo.</p> <p>Las Agencias Federales están obligadas a emitir guías/directrices para maximizar la calidad, objetividad, utilidad e integridad de la información que generan y proporcionar un mecanismo mediante el cual los afectados puedan asegurar la corrección de la información que no cumple con estas directrices, bajo el acta <i>Data Quality Act</i>.</p> <p>La publicación de una norma sobre suplementos dietéticos define el tipo de declaración que pueden colocarse en sus etiquetas, con respecto a los efectos de los suplementos sobre la estructura o función del cuerpo.</p>



Año	Acontecimiento
2001	<p>Se publica <i>“Fast Food Nation: The Dark Side of the All-American Meal”</i> de Eric Schlosser, que examina la influencia local y global de la industria de comida rápida estadounidense.</p> <p>El acta <i>The Best Pharmaceuticals for Children Act</i> mejora la seguridad y eficacia de los medicamentos patentados y off-patent (sin protección de patente) para los niños. Continúan las disposiciones de exclusividad para medicamentos pediátricos que manda la ley <i>Food and Drug Administration Modernization Act</i> de 1997, en la cual la exclusividad de mercado de un medicamento es prorrogada por seis meses y a cambio el fabricante debe realizar los estudios sobre los efectos de los medicamentos cuando son tomados por niños. Las disposiciones aclaran los aspectos del período de exclusividad y modifican los procedimientos para la aprobación de medicamentos genéricos en los casos en que se añadan indicaciones pediátricas a la etiqueta.</p>
2002	<p>A raíz de los acontecimientos del 11 de Septiembre de 2001, la Ley <i>Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act</i> de 2002 es diseñada para mejorar la capacidad del país para prevenir y responder a emergencias de salud pública. Estipula nuevas facultades en ciertas áreas; por ejemplo, el mantenimiento de registros, la inscripción de establecimientos, la notificación previa de las importaciones y la detención administrativa. Como parte de las disposiciones, se incluye como requisito que la FDA debe emitir regulaciones para mejorar los controles en los productos de importación y producidos localmente regulados por dicha agencia.</p> <p>Bajo el acta <i>Medical Device User Fee and Modernization Act</i>, se fijan tarifas a los patrocinadores de las solicitudes de los dispositivos médicos en evaluación, son establecidas disposiciones para las inspecciones en los establecimientos de dispositivos por terceros acreditados y surgen nuevos requisitos para el reprocesado dispositivos de un solo uso.</p> <p>Se forma la Oficina de Productos de Combinación dentro de la Oficina del Comisionado, como se estipula en el acta <i>Medical Device User Fee and Modernization Act</i>, para supervisar la revisión de los productos que entran en múltiples jurisdicciones dentro de FDA.</p> <p>Se anuncia un esfuerzo por mejorar y actualizar la regulación de los procesos de fabricación y la calidad del producto final para medicamentos de uso humano y animal, así como medicamentos biológicos, en la iniciativa de Buenas Prácticas de Fabricación Actuales (CGMP, por sus siglas en inglés). Los objetivos de la iniciativa son enfocarse en los mayores riesgos para la salud pública en los procesos de fabricación, para garantizar que las normas de calidad del proceso y el producto no impiden la innovación y para aplicar un enfoque coherente a estas cuestiones a través de la FDA.</p>
2003	<p>El Presidente George W. Bush firma la ley <i>Medicare Prescription Drug Improvement and Modernization Act</i>, que amplía los beneficios de Medicare a fin de incluir la cobertura de medicamentos recetados, conocida como Parte D. Esta ley requiere, entre otros elementos, que se realice un estudio de cómo las actuales y emergentes tecnologías pueden ser utilizadas para hacer disponible la información esencial sobre medicamentos de prescripción para personas ciegas y deficiencias visuales.</p> <p>Para ayudar a los consumidores a elegir alimentos saludables para el corazón, el Departamento de Salud y Servicios Humanos anuncia que la FDA exigirá que las etiquetas de los alimentos incluyan el contenido de grasas trans, el primer cambio sustantivo en la tabla de información nutricional de alimentos desde los cambios de etiqueta en 1993.</p> <p>Un grupo de trabajo de obesidad es establecido por el Comisionado de Alimentos y Medicamentos, encargado de elaborar un plan de acción para hacer frente a la epidemia de obesidad de la nación, desde la perspectiva de la FDA. En marzo de 2004 el grupo emite el reporte <i>“Calories Count: Report of the Obesity Working Group”</i>, que se ocupa de cuestiones relacionadas con la etiqueta de los alimentos, las terapias para la obesidad, las necesidades de investigación, el rol de la educación y otros temas.</p>



Año	Acontecimiento
2004	<p>La Academia Nacional de Ciencias publica "<i>Scientific Criteria to Ensure Safe Food</i>", un informe encargado por la FDA y el Departamento de Agricultura, que apoya el valor del enfoque del Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) para la seguridad de los alimentos ya existente en la FDA e invoca la necesidad de continuar los esfuerzos para hacer de la seguridad de los alimentos una parte vital de la misión general de salud pública.</p> <p>El acta <i>Animal Drug User Fee Act</i> permite a la FDA recolectar subvenciones de patrocinadores para la revisión de ciertas solicitudes de medicamentos de uso animal, de forma análoga a las leyes aprobadas para la evaluación de otros productos que la FDA regula, garantizando con esto la seguridad y la eficacia de los medicamentos para uso animal, así como la seguridad de los animales que son utilizados como productos alimenticios.</p> <p>Bajo el acta <i>Pediatric Research Equity Act</i> se otorga autoridad a la FDA para solicitar a los patrocinadores que realicen investigación clínica dentro de las solicitudes pediátricas para nuevos medicamentos y productos biológicos.</p> <p>El <i>Proyecto de Ley BioShield</i> de 2004, entre otras disposiciones, autoriza a la FDA para agilizar sus procedimientos de revisión para permitir la rápida distribución de tratamientos en contra de agentes químicos, biológicos y nucleares que puedan ser utilizados en un ataque terrorista contra los Estados Unidos.</p> <p>La ley <i>Passage of the Food Allergy Labeling and Consumer Protection Act</i> exige que se indique en la etiqueta de cualquier alimento la presencia o el contenido de proteínas derivadas de los siguientes alimentos que, como grupo, representan la gran mayoría de las alergias alimentarias: cacahuete, soya, leche de vaca, huevos, pescado, mariscos crustáceos, nueces de árbol y trigo.</p> <p>Es aprobada la ley <i>Anabolic Steroid Control Act de 2004</i>, que tiene como características la prohibición de los precursores de esteroides de venta libre, mayores sanciones por hacer, vender o poseer precursores de esteroides ilegales y fondos para la educación preventiva para los niños.</p> <p>La FDA publica "<i>Innovation or Stagnation? -- Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products</i>", que examina la ruta crítica necesaria para llevar a los productos terapéuticos a comercialización y cómo la FDA puede colaborar en el proceso, desde el laboratorio, la producción y hasta su uso final, para hacer disponibles tan pronto como sea posible los avances médicos para quienes los necesitan.</p> <p>Con base en los resultados recientes de estudios clínicos controlados (que indican que los agentes selectivos de la Cox-2 pueden estar asociados a un elevado riesgo de eventos cardiovasculares graves, incluyendo infarto y accidentes cerebrovasculares), la FDA emite una advertencia de salud pública exhortando a los profesionales de la salud a limitar el uso de estos medicamentos.</p> <p>Para poder brindar tratamiento a especies animales distintas de ganado, caballos, cerdos, pollos, pavos, perros y gatos, así como otras especies que puedan ser añadidas posteriormente, el acta <i>Minor Use and Minor Species Animal Health Act</i> es aprobada, a fin de fomentar el desarrollo de tratamientos para las especies que de lo contrario atraerían poco interés en el desarrollo de terapias veterinarias.</p> <p>La FDA prohíbe los suplementos dietéticos que contienen alcaloides de efedrina, debido al incremento del número de eventos adversos relacionados con estos productos y la farmacología conocida de dichos alcaloides.</p>



Año	Acontecimiento
2005	Se anunció la formación de la Junta de Seguridad Medicamentos, conformada por personal de la FDA, representantes de los Institutos Nacionales de Salud y la Administración de los Veteranos. Dicha Junta asesorará al Director del Centro de Evaluación de Medicamentos e Investigación de la FDA, en cuestiones de seguridad de medicamentos y trabajará con la Agencia para comunicar dicha información a los pacientes y profesionales de la salud.
2006	Se introducen 2 vacunas a fin de proteger contra el Virus de Papiloma Humano que puede causar cáncer en el cuello uterino y verrugas genitales.  Se publica la guía para la industria “ <i>Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP regulations</i> ”, la cual indica el enfoque actual de la FDA respecto al sistema de Calidad Farmacéutico, incluyendo su relación con otros los estándares internacionales de calidad.
2007	El Congreso aprueba la <i>Enmienda de la FDA (FDAAA)</i> , obligando a la FDA a establecer un activo sistema de vigilancia para el monitoreo de la seguridad de los medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos una vez que llegan al mercado.
2008	La FDA lanza en Mayo de 2008 la <i>Iniciativa Sentinel</i> , la cual tiene como objetivo desarrollar e implementar un sistema proactivo para realizar el seguimiento de los reportes de eventos adversos relacionados con el uso de los productos regulados por la FDA y que complementará los sistemas existentes que la Agencia ha implementado.
2009	El Presidente Obama promulgó el Memorando sobre Transparencia y Gobierno Abierto. Pocos meses después, la FDA lanza su Iniciativa de Transparencia la cual se conforma en: Principios Básicos de la FDA (Fase I), Divulgación de Información Pública (Fase II) y Transparencia para la Industria Regulada (Fase III).  La Ley <i>Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act</i> es firmada por el Presidente Barak Obama, la cual otorga a la FDA la facultad de reglamentar la nicotina y prohibir la publicidad de productos de tabaco dirigida a menores de edad. La FDA anuncia la prohibición de los cigarrillos con sabores que caracterizan a las frutas, caramelo o clavo. Se establece el Centro de Productos del Tabaco de la FDA.
2010	Se expidió la norma sobre la inocuidad de huevos que estableció requisitos para el control de la <i>Salmonella Enteritidis</i> en los huevos desde la etapa de producción hasta la de distribución.  En reconocimiento de la vulnerabilidad de los Estados Unidos a amenazas deliberadas de agentes químicos, biológicos, radiológicos y las amenazas nucleares (CBRN), así como las enfermedades infecciosas emergentes, el presidente Obama anunció en 2010 la audaz Iniciativa Medical Countermeasures (MCM). Misma que dará la capacidad de responder más rápida y eficazmente al bioterrorismo o una enfermedad infecciosa. El compromiso de la FDA ayudará a acelerar el desarrollo de la iniciativa MCM, estableciendo claras vías de regulación basadas en los fundamentos científicos más avanzados y aprobar nuevas tecnologías para el desarrollo flexible, escalable y rápido para la fabricación de vacunas y otros productos (por ejemplo, MCM para el ántrax, la viruela, y radiológicos/agentes nucleares, entre otros).
2011	Es firmada la ley de la FDA <i>Food Safety Modernization Act (FSMA)</i> por el Presidente Obama. Su objetivo es garantizar que el suministro de alimentos a los Estados Unidos es seguro. La ley otorga a la FDA nuevas facultades de ejecución destinadas a lograr índices de cumplimiento más altos con normas de inocuidad de los alimentos basadas en la prevención y los riesgos, a responder mejor a los problemas y contenerlos cuando estos ocurren. También le brinda a la Agencia nuevos instrumentos importantes para someter a los alimentos importados a las mismas normas que los alimentos nacionales y le ordena establecer un sistema integrado nacional de inocuidad de los alimentos en asociación con las autoridades estatales y locales.  La FDA publica el informe <i>Pathway to Global Product Safety and Quality</i> que resume la estrategia mundial y el plan de acción para una más efectiva supervisión de la calidad, seguridad y eficacia de todos los productos que llegarán en el futuro a los consumidores de los Estados Unidos.



Año	Acontecimiento
2012	La FDA emitió su norma final sobre las pruebas de esterilidad, modificando los requisitos para la mayoría de los productos biológicos con licencia. Esta medida se debió a una revisión retrospectiva de las regulaciones de la agencia para promover la mejora e innovación y es en respuesta a la Orden Ejecutiva 135631 que está diseñada para mejorar la regulación y revisión regulatoria.

Tabla 1. Línea del Tiempo de los Eventos más Significativos en la Historia de la FDA

## 4.1.2. Aspectos Generales

En un formato de preguntas y respuestas, a continuación se indican las actuales responsabilidades y estructura organizacional de la FDA.<sup>11</sup>

### 4.1.2.1. ¿Qué hace la FDA?

En términos generales, la FDA es responsable de lo siguiente:

- Proteger la salud pública al asegurar que los alimentos son seguros, inocuos, higiénicos y correctamente etiquetados; así como la seguridad y eficacia de medicamentos de uso humano y veterinario, vacunas, otros productos biológicos y dispositivos médicos de uso humano.
- Proteger a la población de la radiación de productos electrónicos
- Asegurar que los cosméticos y suplementos dietéticos son seguros y correctamente etiquetados
- Regular los productos del tabaco
- Promover la salud pública ayudando a acelerar las innovaciones de los productos
- Proveer al público la información necesaria, exacta, con base científica, que le permita utilizar medicamentos y alimentos para mejorar su salud.

También se ha reconocido el significativo papel de esta Agencia en la lucha contra el terrorismo en los Estados Unidos, a través de garantizar el suministro de los alimentos y promover el desarrollo de productos médicos para responder a las nuevas amenazas de salud pública, tanto naturales como deliberadas.<sup>12</sup>

### 4.1.2.2. ¿Qué regula la FDA?

La FDA se encarga de regular:<sup>13</sup>

- ✓ Los alimentos, excepto la mayoría de los productos de carne y aves de corral, que son reglamentadas/reguladas por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos.
- ✓ Aditivos alimenticios
- ✓ Fórmulas infantiles
- ✓ Suplementos dietéticos
- ✓ Medicamentos de uso humano
- ✓ Vacunas, hemoderivados y otros biológicos



- ✓ Dispositivos médicos (desde artículos sencillos como abate lenguas, hasta tecnologías complejas tales como marcapasos)
- ✓ Productos electrónicos que emiten radiaciones
- ✓ Cosméticos
- ✓ Alimentos, medicamentos y dispositivos para animales domésticos, animales de granja y otros animales
- ✓ Productos derivados del tabaco.

En la siguiente tabla se destacan algunas de las responsabilidades de la FDA en cada producto específico:

Productos	Responsabilidades
<b>Biológicos</b>	Establecer licencias de productos y de fabricación, seguridad del suministro de sangre de la nación, investigación para establecer estándares de producto y desarrollar mejoras en métodos de prueba.
<b>Cosméticos</b>	Seguridad y etiquetado de productos cosméticos
<b>Medicamentos</b>	Aprobación de productos, etiquetado de medicamentos de venta libre (OTC) y de prescripción, normas para la fabricación de medicamentos.
<b>Alimentos</b>	Etiquetado, agua embotellada, seguridad de todos los productos alimenticios (excepto carne y aves de corral).
<b>Dispositivos Médicos</b>	Aprobación de nuevos dispositivos médicos previa su la comercialización, estándares/normas de fabricación y funcionamiento, informes/reportes de seguimiento de dispositivos con mal funcionamiento y reacciones adversas graves.
<b>Electrónicos que Emiten Radiaciones</b>	Normas de seguridad para radiaciones de hornos de microondas, televisores, equipo de diagnóstico de rayos X, sistemas de rayos X en gabinetes (como los equipos de rayos X para equipaje en los aeropuertos), productos laser, equipo terapéutico de ultrasonido, lámparas de vapor de mercurio, lámparas solares, acreditación e inspección de los centros de mamografía.
<b>Veterinarios</b>	Alimento para ganado y animales domésticos, medicamentos y dispositivos veterinarios. Regular la fabricación de los productos conforme las regulaciones aplicables
<b>Productos del Tabaco</b>	regular la fabricación, comercialización y distribución de productos de tabaco se tiene el proteger la salud pública y reducir el consumo de tabaco por menores de edad.

**Tabla 2. Responsabilidades de la FDA por Tipo de Producto Regulado.**

La FDA tiene la responsabilidad compartida de regular los siguientes productos:<sup>14</sup>

- Pesticidas. La Agencia de Protección Ambiental (EPA) determina la seguridad y la eficacia de los productos químicos y establece los niveles de tolerancia para residuos en los cultivos, así como para los alimentos crudos y procesados. La FDA y el USDA son responsables de monitorear el suministro de alimentos para garantizar que los residuos de pesticidas no excedan los niveles permitidos en los productos bajo su jurisdicción.



- **Agua.** La FDA regula el etiquetado y la seguridad del agua envasada, en tanto que la Agencia de Protección Ambiental desarrolla las normas nacionales para el agua potable de los suministros de agua municipales.

### 4.1.2.3. ¿Qué es lo que No regula la FDA?

Algunas de las responsabilidades de la FDA se encuentran estrechamente relacionadas con otras agencias gubernamentales. Debido a esto y a fin de evitar confusión en los consumidores al respecto, en la página oficial de la agencia se indican los productos que no regula así como la información para contactar las agencias responsables de los mismos.<sup>14</sup>

- ✘ **Publicidad.** La Comisión Federal de Comercio (FTC, por sus siglas en inglés Federal Trade Commission) es la agencia federal que regula toda la publicidad, con exclusión de los medicamentos con receta, dispositivos médicos y productos del tabaco. La FTC garantiza que los anuncios sean veraces y no induzcan erróneamente a los consumidores.
- ✘ **Bebidas Alcohólicas.** El etiquetado y la calidad de las bebidas alcohólicas están regulados por el Departamento de Justicia (Oficina de Alcohol, Tabaco, Armas de Fuego y Explosivos).
- ✘ **Productos de Consumo.** La Comisión de Seguridad de Productos de Consumo (CPSC, por sus siglas en inglés Consumer Product Safety Commission) es responsable de garantizar la seguridad de los bienes de consumo como pintura, empaque/envoltura a prueba de niños, juguetes para bebés, aparatos electrodomésticos (excluyendo aquellas que emiten radiación).
- ✘ **Drogas Ilegales** ó sustancias de abuso, como la heroína y la marihuana, están bajo la jurisdicción de la DEA (por sus siglas en inglés Drug Enforcement Administration) del Departamento de Justicia. La FDA ayuda a la DEA para decidir qué tan estrictos deben ser sus controles para los narcóticos que están médicamente aceptados, pero que tienen un fuerte potencial para el abuso. La DEA establece límites en la cantidad de dichos medicamentos de prescripción que se permiten fabricar cada año. Aunque la FDA regula todos los medicamentos, cuando éstos son utilizados como sustancias de abuso (por ejemplo barbitúricos y anfetaminas) formarán parte de casos de la jurisdicción de la DEA.
- ✘ **Seguros de Salud.** La FDA no regula los seguros de salud, el costo de los productos o procedimientos para el cuidado de la salud ó el reembolso de gastos médicos. Las preguntas sobre Medicare deben dirigirse a los Centros para Servicios de Medicare y Medicaid.
- ✘ **Carne y Aves de Corral.** El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos es responsable de la seguridad y el etiquetado de las carnes y aves de corral tradicionales. La FDA regula la carne de animales de caza, como la carne de venado, avestruz y serpiente.
- ✘ **Restaurantes y Tiendas de Comestibles (Abarrotes).** Las inspecciones y licencias de restaurantes y tiendas de comestibles son normalmente manejadas por los departamentos locales de salud del condado.



## 4.1.2.4. Estructura Organizacional de la FDA

La FDA es una agencia dentro del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EUA. A continuación se presenta el cómo se encuentra conformado el gobierno federal de EUA, con lo cual es posible visualizar el entorno global de la FDA. Posteriormente, se indicará la estructura y responsabilidades de los diferentes departamentos de la agencia.

El gobierno federal de los EUA se encuentra basado en el sistema de pesos y contrapesos, debido a lo cual se compone de tres poderes ó ramas de gobierno que son: legislativo, judicial y ejecutivo. Cada rama tiene una esfera de competencia propia que les permite actuar en forma independiente y limitar el poder de las otras. Una representación abreviada del gobierno de EUA es la siguiente: <sup>15</sup>

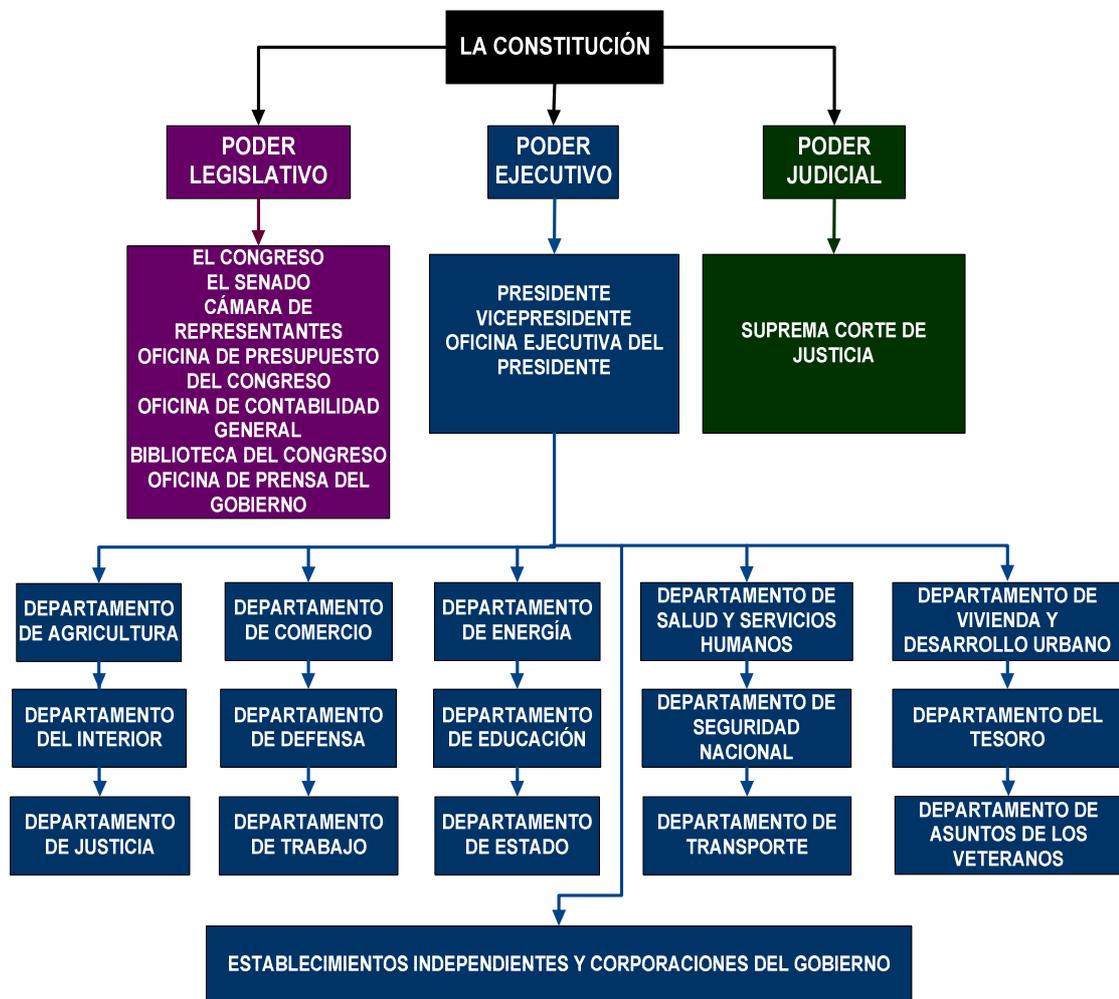


Figura 5. Organigrama Abreviado de Estados Unidos de América.

Como se ha mencionado anteriormente, la FDA se encuentra dentro del Departamento de Salud, el cual como se aprecia en el diagrama anterior depende directamente del Poder



Ejecutivo. La estructura organizacional de la FDA vigente desde el 02 de Febrero de 2012 se resume a continuación y en el **Anexo 1** se muestra en forma completa:<sup>16</sup>

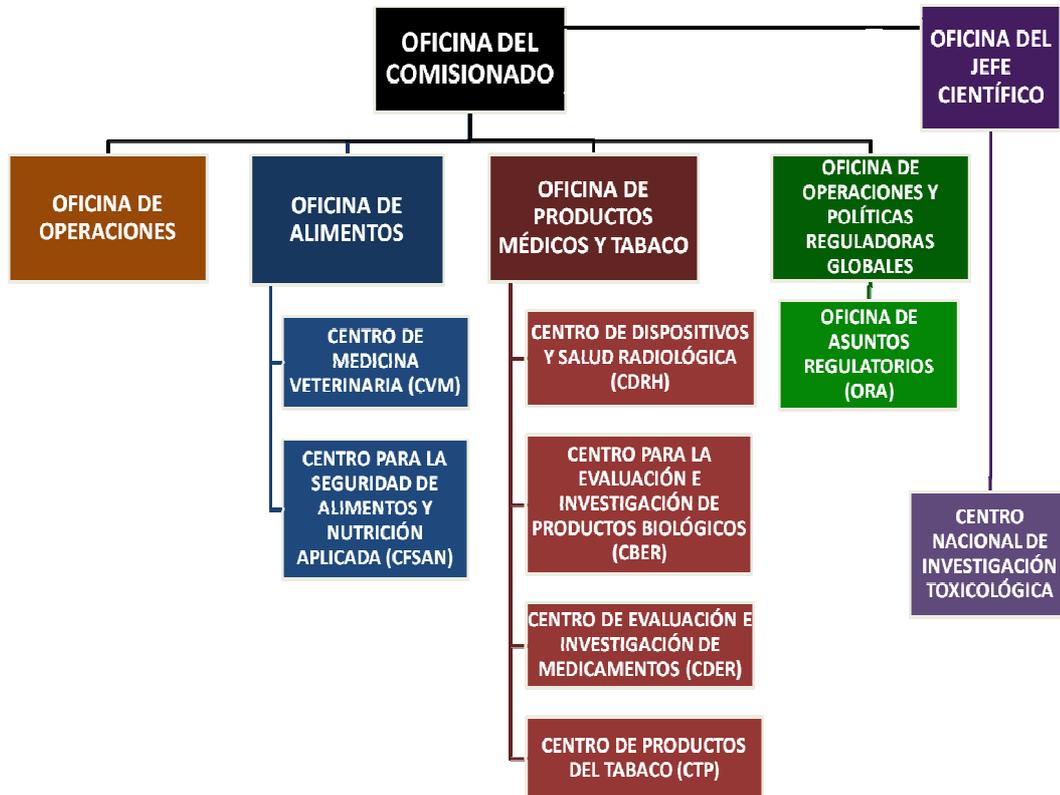


Figura 6. Organigrama Abreviado de la FDA

A continuación se describen en forma general las funciones de cada uno de los centros de productos, de investigación y las oficinas de la FDA:

- ❖ **Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER, Center for Biologics Evaluation and Research)**, que reglamenta los productos tales como las vacunas, la sangre y la terapia genética.
- ❖ **Centro de Dispositivos y Salud Radiológica (CDRH, Center for Devices and Radiological Health)**, que reglamenta los dispositivos médicos que van desde termómetros hasta las máquinas de hemodiálisis y los productos que emiten radiaciones, tales como hornos de microondas.
- ❖ **Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER, Center for Drug Evaluation and Research)**, que reglamenta los medicamentos de venta libre sin receta y los medicamentos cuya venta exige receta médica (medicamentos de prescripción).



- ❖ **Centro para la Seguridad de Alimentos y Nutrición Aplicada (CFSAN, Center for Food Safety and Applied Nutrition)**, que reglamenta la mayoría de los alimentos (excepto la carne bovina, porcina y de aves de corral, que son reglamentadas por el Departamento de Agricultura de los EE.UU.) aditivos alimenticios, fórmulas infantiles, suplementos dietéticos y cosméticos.
- ❖ **Centro de Productos del Tabaco (CTP, Center for Tobacco Products)**, que reglamenta los cigarrillos, tabaco de cigarrillos, tabaco para preparar cigarrillos y tabaco sin humo.
- ❖ **Centro de Medicina Veterinaria (CVM, Center for Veterinary Medicine)**, que reglamenta los alimentos y medicamentos administrados a animales domésticos, animales de granja, otros animales y dispositivos utilizados para éstos.
- ❖ **Centro Nacional de Investigación Toxicológica (NCTR, National Center for Toxicological Research)**, que apoya a los centros de productos de la FDA suministrando tecnología científica innovadora, adiestramiento, y experiencia técnica.
- ❖ **Oficina de Asuntos Regulatorios (ORA, Office of Regulatory Affairs)**, que realiza inspecciones y hace cumplir las regulaciones de la FDA.
- ❖ **Oficina del Comisionado (OC, Office of the Commissioner)**, que provee liderazgo y dirección a los centros de productos de la FDA, al centro de investigaciones y a la Oficina de Asuntos Regulatorios.

Al 01 de Octubre de 2009, la FDA reportó una plantilla de empleados superior a 11 500 personas empleadas de tiempo completo (FTE) en los centros y oficinas de la Agencia.<sup>17</sup>

### 4.1.3. Impacto e Imagen Actual

#### 4.1.3.1. Influencia Regulatoria

Las normas y los requisitos regulatorios establecidos por la FDA han marcado un precedente histórico en la regulación sanitaria e incluso se han utilizado como referencia y modelo para la creación de estándares a nivel internacional. Es importante destacar que en la mayoría de los casos, han transcurrido años para la adopción en otros países de las regulaciones ya implementadas en los Estados Unidos, lo cual pone de manifiesto la invocación y liderazgo en materia de regulación por parte de la FDA.

En la siguiente tabla pueden observarse algunos ejemplos de los requisitos regulatorios emitidos por la FDA y que posteriormente fueron implementadas en diferentes países del mundo.



Regulación	Aplicación de Nuevo Medicamento (NDA) Estandarizada y Proceso de Revisión de NDA	Procesos Regulados de Investigación y Desarrollo (Estudios en Fases) y Requisitos de Protocolo	Regulación de Bioequivalencia y Biodisponibilidad	Buenas Prácticas de Fabricación	Guías para la Evaluación Clínica
Fecha de Publicación por la FDA	Desarrollo <b>1938-1955</b> Forma del NDA publicado federalmente <b>1955</b>	Regulaciones para Nuevos Medicamentos en Investigación (IND), <b>1963</b>	Primeras Regulaciones, <b>1970</b> Regulaciones finales, <b>1978</b>	Regulaciones de <b>1956</b> (antecedentes desde <b>1906</b> )	Primera distribución <b>1971</b>
Países y año en que fueron adoptada la regulación	Alemania (1961) Japón (1962) Unión Europea (1965) Francia (1967-1978) Inglaterra (1971) China (1985) Australia (1989-1990)	Inglaterra (1963) Unión Europea (1965) Países Bajos (1975) Noruega (1975) Suecia (1975) Alemania (1978) Australia (1990) China (1999)	Unión Europea (1983) Organización Mundial de la Salud (1975) Australia (1990)	Japón (1975) Unión Europea (1975) Australia (1991) Organización Mundial de la Salud (1975) Suecia (1975) México (1993)	Inglaterra (1974, 1977) Unión Europea (1975) Japón(1992) China (1999)

**Tabla 3. Ejemplo de Regulaciones Emitidas por la FDA que han sido Adoptadas a Nivel Mundial.**

*Fuente:* Daniel Carpenter, Reputation and Power: Organizational Image and Pharmaceutical Regulation at the FDA, Princeton University Press, 2010

#### 4.1.3.2. Alcance Regulatorio y Presencia Internacional de la FDA

Las responsabilidades de la FDA se extienden a los 50 estados de Estados Unidos incluyendo todos sus territorios y posesiones, el Distrito de Columbia, Puerto Rico, Guam, las Islas Vírgenes, Samoa Americana. Sin embargo, debido a que en el mercado estadounidense se encuentra una gran cantidad de productos importados la FDA mantiene una estrecha relación con países de todo el mundo.

El 15 de Diciembre del 2009 a través de un comunicado de prensa la FDA dio a conocer la apertura de su oficina en la ciudad de México. En dicho comunicado, se indicaba que el personal asignado a la oficina de la FDA en la ciudad de México trabajaría con sus contrapartes del gobierno mexicano en lo siguiente; armonizar los estándares de las regulaciones y las guías, colaborar en iniciativas (por ejemplo, compartir información sobre los respectivos sistemas



regulatorios, así como participar conjuntamente en talleres sobre la seguridad de los productos alimenticios y médicos), ofrecer su colaboración en el uso de las últimas técnicas de laboratorio y trabajar con las industrias locales que envían alimentos y productos médicos a los Estados Unidos. Las otras oficinas en América Latina están localizadas en Santiago, Chile y en San José, Costa Rica, la cual es la oficina principal de la FDA en Latinoamérica.<sup>4</sup>

La FDA ha identificado a China, India, Europa, América Latina y Oriente Medio y África del Norte como áreas para establecer una presencia permanente. Lo anterior, se determinó con base en el volumen de productos importados de zonas específicas, los problemas que se han asociado con dichos productos en los últimos años y el valor que se deriva del aprovechamiento de las actividades y recursos de confianza de las autoridades regulatorias homólogas en el extranjero.<sup>18</sup>

Como se ha mencionado anteriormente, las interacciones bilaterales y multilaterales de la FDA tienen el objetivo de asegurar que todos los productos que ingresen a los Estados Unidos son desarrollados, probados, fabricados, cultivados y/o procesados en conformidad con los requisitos de la Agencia, así como también para mejorar el entendimiento de las expectativas que esta tiene respecto a la seguridad y la calidad de los productos. En 2010, la FDA reportaba la siguiente distribución en todo el mundo:<sup>5</sup>

- Oficinas centrales – Maryland
- Oficinas Internacionales – India, China, América Latina, Europa, Medio Este.
- Oficinas Regionales – 5
- Oficinas de Distrito – 20
- Oficinas /Estaciones Fronterizas – 177
- Laboratorios de Campo – 13
- Laboratorios Móviles – 2

### 4.1.3.3. Acuerdos Internacionales y Armonización

Adicional a las oficinas internacionales, la FDA mantiene continua comunicación con las agencias regulatorias en todo el mundo con la participación conjunta en la elaboración de normas así como a través de acuerdos internacionales.

#### 4.1.3.3.1. Acuerdos Internacionales

Como parte de la reforma del Acta de Medicamentos y Alimentos de 1997 FDAMA (*Food and Drug Administration Modernization Act*), en misión la FDA se incluye la obligación de participar, a través de los procesos apropiados, con los representantes de otros países para reducir la carga regulatoria, armonizar de los requisitos regulatorios y lograr acuerdos de reciprocidad. En la búsqueda de adecuadas colaboraciones internacionales, la FDA utiliza una amplia variedad de los convenios internacionales, tales como: Acuerdos de Confidencialidad, Memorandos de Entendimiento y otros Acuerdos de Colaboración.



- ❖ **Acuerdos de Confidencialidad**, también conocidos como contratos de no divulgación o NDA, por sus siglas en inglés de *Non-Disclosure Agreements*. Son contratos celebrados entre dos o más partes para compartir material o información confidencial para ciertos propósitos, pero restringiendo su uso público. Este documento crea una relación confidencial entre los participantes para proteger cualquier secreto comercial, pueden ser mutuos de modo que las dos partes tienen restricciones de uso de la información proporcionada, o pueden afectar sólo a una de las partes y con su firma se asume la obligación de no revelar la información confidencial tal como se define en el acuerdo.<sup>19</sup> Cabe señalar la FDA publica en su sitio web oficial los Acuerdos de Confidencialidad vigentes en los cuales participa. Dentro de los países y agencias con los cuales comparte información se encuentran: Alemania, Australia, Brasil, Bélgica, Canadá, Chile, Dinamarca, Francia, Irlanda, Israel, Italia, Japón, México, Nueva Zelanda, Países Bajos, Singapur, Sudáfrica, Suecia, Suiza, Reino Unido, Unión Europea (EC, EFSA, DG SANCO y DG Enterprise) y la Organización Mundial de la Salud.<sup>20</sup>
  
- ❖ **Memorándum de Entendimiento** o MOU por sus siglas en inglés de *Memorandum of Understanding*. Es un documento que describe un acuerdo bilateral o multilateral entre partes, define las responsabilidades de cada parte, establece el alcance y la autoridad del acuerdo, aclara términos y explica en términos generales las cuestiones de cumplimiento. Un MOU puede referirse a asuntos de carácter confidencial, declaración de intenciones y cooperación e incluso servir de punto de partida para una negociación, sin embargo, no necesariamente es legalmente obligatorio. Este tipo de acuerdos son utilizados en los casos en que no es requerido o no es posible emprender un compromiso legal entre las partes, son más abiertos que los contratos, particularmente cuando se encuentra involucrada una institución pública.<sup>21</sup> Es posible consultar en el sitio web oficial de la agencia los memorandos de entendimiento con los que la FDA cuenta y que se encuentran agrupados de la siguiente forma:
  - **MOUs y otros acuerdos de cooperación**. Celebrados con países como Alemania, Australia, Bélgica, Canadá, China, Costa Rica, Dinamarca, España, Finlandia, Filipinas, Francia, Islandia, Irlanda, Italia, Japón, México, Noruega, Nueva Zelanda, Países Bajos, Reino Unido, Rusia, Singapur, Suecia, Suiza, Taiwán y la Unión Europea (EC, DG SANCO).<sup>22</sup>
  - **MOUs Internos (nacionales)**. Son acuerdos entre los centros u oficinas de la FDA con agencias u organizaciones de los Estados Unidos, algunos ejemplos son los establecidos por DHHs con CDRH, EPA con ORA, NCI con OC, FTC con ORA.<sup>23</sup>
  - **MOUs Académicos**. Como su nombre lo indica, son aquellos entre Universidad e Institutos y los diferentes centros u oficinas de la FDA, se pueden citar a la Universidad de Maryland, Houston, Harvard, Duke y el MIT (*Massachusetts Institute of Technology*), por mencionar algunos.<sup>24</sup>
  - **Otros MOUs**. En esta sección se incluyen acuerdos entre los centros y oficinas de la FDA con diferentes partes como son; la NTEU (sus siglas en inglés



*National Treasury Employees Union), FDA Alumni Association, C-Path Institute, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc. (USPC), Conference for Food Protection (CFP), entre otras.*<sup>25</sup>

- ❖ **Acuerdos de Reconocimiento Mutuo** o MRAs por sus siglas en inglés de *Mutual Recognition Agreements*. Acorde con lo indicado en la *Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA)* promulgada en 1997, la FDA está obligada a apoyar a la Oficina del Representante Comercial de Estados Unidos, en colaboración con el Secretario de Comercio, en los esfuerzos para avanzar hacia la aceptación de los acuerdos de reconocimiento mutuo relacionados con la regulación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos, alimentos, aditivos para alimentos, aditivos de color y la regulación de Buenas Prácticas de Fabricación, entre la Unión Europea y los Estados Unidos "( 21 USC 383 (c) (2)). Esta acta, también requiere que la FDA desarrolle y haga público un plan en el que establezca "un marco para lograr el reconocimiento mutuo de las inspecciones de buenas prácticas de fabricación". En dicho plan, que es de aplicación general y no se limita a la Unión Europea, define a los acuerdos de reconocimiento mutuo de la siguiente manera:<sup>26</sup>

Un "*Acuerdo de Reconocimiento Mutuo*" es un convenio entre dos países, que proporciona una confianza recíproca en las facetas de sus respectivos sistemas de regulación, en la medida especificada en el acuerdo. Los requisitos que deben ser cumplidos son los del país importador, por ejemplo en el caso de los Estados Unidos, la *Ley FFDCA*, el acta *Public Health Service Act* y las regulaciones implementadas por la FDA.

La información referente a los Acuerdos de Reconocimiento Mutuo que la FDA celebra con otras agencias regulatorias se encuentra publicada en el CFR 21 Parte 26.<sup>27</sup>

#### 4.1.3.3.2. Armonización.

La armonización, se refiere al proceso a través del cual las regulaciones CGMP de las Agencias de diferentes países son revisadas a fin de verificar si existen divergencias significativas en los requisitos técnicos de un país a otro, a fin de garantizar la seguridad, calidad y eficacia de medicamentos que se comercializan internacionalmente y evitar el retraso en la disponibilidad de nuevos tratamientos seguros y eficaces para los pacientes que lo necesiten. La Unión Europea inició con los esfuerzos de armonización en la década de 1980 y posteriormente en Abril de 1990, durante una reunión de los representantes de las Agencias Regulatorias y asociaciones de la industria de Europa, Japón y Estados Unidos, se estableció Conferencia Internacional de Armonización (*ICH*, por sus siglas en Inglés *International Conference on Harmonization*). Hasta la fecha, la ICH continúa trabajando y realizando publicaciones sobre la armonización de los requisitos de Seguridad, Calidad y Eficacia de los medicamentos.<sup>28</sup>

En las últimas décadas, los grandes cambios en la economía mundial junto con la expansión de las relaciones de trabajo de las agencias regulatorias alrededor del mundo, han dado como resultado un mayor interés en la armonización internacional de los requisitos regulatorios.



El aumento del comercio internacional, las oportunidades para promover la salud pública a través de iniciativas conjuntas y la escasez de recursos gubernamentales para regulación han dado lugar a los esfuerzos de las agencias regulatorias de diferentes naciones para trabajar juntos en normas y armonizar sus requisitos regulatorios. La armonización mejora la salud pública y la eficiencia del gobierno mediante la reducción tanto de requisitos regulatorios contradictorios e injustificados como la aplicación redundante de requisitos similares en múltiples organismos regulatorios.

Considerando la sinergia entre su política interna y las prioridades de su política internacional, la FDA está agudizando y centrando su planificación para mejorar la alineación de sus normas y los estándares internacionales. Los objetivos de la FDA en la participación de la armonización internacional son:<sup>29</sup>

- Salvaguardar la salud pública mundial
- Asegurar normas para la protección del consumidor y el cumplimiento de las regulaciones
- Facilitar la disponibilidad de productos seguros y eficaces
- Desarrollar y utilizar las normas de los productos y otros requisitos de forma más eficiente
- Reducir al mínimo o eliminar las normas inconsistentes a nivel internacional

Los esfuerzos de la FDA de armonización pretenden reducir los costos de cumplimiento de la industria en el mercado global y minimizar los impedimentos para llevar alimentos sanos y tratamientos seguros y efectivos a los consumidores y pacientes de todo el mundo, a través del desarrollo de normas para la protección de la salud pública. La Agencia también ha indicado a medida que nuestro mundo se transforma y es cada vez más globalizado, es vital que los países se reúnan como una comunidad global para la construcción de una red de salud de la seguridad pública para los consumidores de todo el mundo.

## 4.2. Aspectos Generales de las Auditorías y su Clasificación.

### 4.2.1. Definiciones

A continuación se presentan las definiciones y terminología utilizada en las auditorías, la cual aplica sin importar el sector o industria que las realice ni aspectos evaluados en las mismas.

La palabra Auditoría proviene del Latín *auris* – oreja, en inglés *aural* que significa oír, auditivo. A continuación se presentan los conceptos que se utilizarán en esta sección:

- **Auditoría:** Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios de auditoría.<sup>30</sup>



Dentro de una Auditoría se tienen los siguientes participantes:

- **Auditor:** Es la persona encargada de conducir la auditoría. En algunas auditorías, se puede incluir la participación de más de un auditor ó de un grupo multidisciplinario de expertos técnicos, a lo que se denomina equipo auditor y en tales casos se designará a un auditor líder. En publicaciones de la FDA también son referidos como investigadores.
- **Experto Técnico:** Persona que aporta conocimientos o experiencia específicos al equipo auditor, los cuales se encuentran relacionados con la organización, el proceso o la actividad a auditar, el idioma o la orientación cultural.
- **Auditado:** Se denomina de esta forma a la persona u organización que recibe auditoría.
- **Cliente:** Es la persona u organización que tiene la autoridad para solicitar una auditoría. Es importante señalar que las auditorías sólo pueden llevarse a cabo cuando alguna persona u organización las requiere.

Otros términos relacionados son:

- **Criterios de Auditoría:** Conjunto de políticas, procedimientos o requisitos. Los criterios de auditoría se utilizan como una referencia frente a la cual se compara la evidencia de la auditoría.
- **Evidencia de la Auditoría:** Se constituye por los registros, declaraciones de hechos o cualquier otra información que es pertinente para los criterios de auditoría y que es verificable. La evidencia de la auditoría puede ser cualitativa o cuantitativa.
- **Hallazgos de la Auditoría:** Son los resultados de la evaluación de la evidencia de la auditoría recopilada frente a los criterios de auditoría. Los hallazgos de la auditoría pueden indicar tanto conformidad o no conformidad con los criterios de auditoría como oportunidades de mejora.
- **Conclusiones de la Auditoría:** Es el resultado de una auditoría, que proporciona el equipo auditor tras considerar los objetivos de la auditoría y todos los hallazgos de la auditoría.

Es un error muy común confundir los términos auditoría e inspección debido a que en algunos casos estos términos son utilizados en forma indistinta, sin embargo, su definición es diferente. Una Inspección es una herramienta para detectar errores o defectos antes de que un producto sea aprobado para su liberación o distribución, normalmente forma parte de un proceso de aprobación de fabricación ó servicio. En tanto que, una Auditoría es un proceso de investigación y revisión de evidencia para determinar si los requerimientos acordados, normas y regulaciones aplicables se están cumpliendo, puede tener como alcance desde un producto o toda una organización, se realiza en forma objetiva e independiente y puede tener diversos fines, no solo la aprobación de un producto. Se advierte al lector que en las publicaciones de la FDA es común encontrar el término inspección en lugar de auditoría.



### 4.2.2. Orígenes y Objetivos

Los inicios de las auditorías se remontan a las Auditorías Financieras, en las cuales los auditores debían analizar las cuentas y registros financieros a fin de verificar su veracidad. En el año de 1978, el Instituto de Auditores Internos (IIA, por sus siglas en inglés) publicó sus reglas para la auditoría operativa, el cual se sigue actualizado y es ampliamente utilizado. Para 1981, debido a la exigencia de rendir cuentas de las operaciones del gobierno y programas de gasto, la Oficina de Contabilidad de los Estados Unidos emitió por primera vez sus Normas de Auditoría Gubernamental. A dicho documento también se le conoce como “El Libro Amarillo” debido al color de su portada y continúa siendo una excelente fuente de información para todos los auditores.

Al día de hoy se realizan auditorías en casi todas las industrias y con diversos alcances, teniendo como característica común que sus resultados serán verificados con lo establecido en las reglas, normas, regulaciones o requisitos correspondientes. Debido a lo anterior, una auditoría de calidad se relacionará con los requisitos de calidad, las auditorías financieras con estados financieros y las auditorías de seguridad con las normas y regulaciones de seguridad. Las Auditorías que se realizan con el objetivo de evaluar el sistema de calidad y el desempeño de los establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos se denominan Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación ó Auditorías Sanitarias.

A lo largo de los años ha evolucionado el enfoque de las auditorías, siendo consideradas actualmente como una herramienta para la mejora continua de una organización y dentro de los objetivos o razones por las cuales deben realizarse se destacan los siguientes:

- ◆ Asegurar el continuo cumplimiento y conformidad con las regulaciones y normas
- ◆ Determinar la efectividad de sistemas y procesos
- ◆ Identificar ineficiencias en sistemas y procesos
- ◆ Proporcionar aportaciones a las decisiones de la gerencia, a fin de que los problemas y los costos puedan ser prevenidos o rectificadas
- ◆ Mantener informada a la gerencia de los riesgos actuales o potenciales
- ◆ Identificar áreas de oportunidad para la mejora continua
- ◆ Evaluar la efectividad de la capacitación del personal y la capacidad de los equipos
- ◆ Brindar apoyo visible a la gerencia en los programas de calidad, seguridad y medio ambiente.

### 4.2.3. Principios de Auditoría

Acorde a lo descrito en la norma ISO 19011:2011 “*Guidelines for Auditing Management Systems*” (Directrices para la Auditoría de los Sistemas de Gestión), la auditoría se caracteriza por depender de varios principios. Éstos hacen de la auditoría una herramienta eficaz y fiable en apoyo de las políticas y controles de gestión, proporcionando información sobre una organización para mejorar su desempeño. La adhesión a esos principios es un requisito previo para proporcionar conclusiones de la auditoría que sean pertinentes y suficientes, y para permitir a los auditores trabajar independientemente entre sí para alcanzar conclusiones



similares en circunstancias similares. Se tienen 6 principios que se relacionados con los auditores y la auditoría.

Los principios siguientes se refieren a los auditores:

- ✓ **Integridad:** *el fundamento de la profesionalidad.* Los auditores deben; desempeñar su trabajo con honestidad, diligencia y responsabilidad, observar y respetar cualquier requisito legal aplicable, demostrar su competencia técnica mientras que llevan a cabo su trabajo, realizar su trabajo de manera imparcial y ser perceptivos de cualquier influencia en su juicio que pueda ser ejercida por otras partes interesadas durante el desempeño de una auditoría.
- ✓ **Presentación imparcial:** *la obligación de informar con veracidad y exactitud.* Los hallazgos, conclusiones e informes de la auditoría deben reflejar con veracidad y exactitud las actividades de la auditoría. Se informa de los obstáculos significativos encontrados durante la auditoría y de las opiniones divergentes sin resolver entre el equipo auditor y el auditado. La comunicación tiene que ser veraz, exacta, objetiva, oportuna, clara y completa.
- ✓ **Debido cuidado profesional:** *la aplicación de diligencia y juicio al auditar.* Los auditores proceden con el debido cuidado, de acuerdo con la importancia de la tarea que desempeñan y la confianza depositada en ellos por el cliente de la auditoría y por otras partes interesadas. Un factor importante es tener la capacidad para hacer juicios razonados en todas las situaciones de auditoría.
- ✓ **Confidencialidad:** *la seguridad de la información.* Los auditores deben ser prudentes en el uso y protección de la información adquirida en el ejercicio de sus funciones. La información de auditoría no debe ser utilizada de forma inapropiada para el beneficio personal del auditor o del cliente de auditoría ó de una manera perjudicial para los intereses legítimos del auditado. Este concepto incluye el manejo adecuado de información sensible, confidencial o clasificada.

Los principios que se refieren a la auditoría son:

- ✓ **Independencia:** *la base para la imparcialidad de la auditoría y la objetividad de las conclusiones de la auditoría.* Los auditores son independientes de la actividad que es auditada y están libres de sesgo y conflicto de intereses. Los auditores mantienen una actitud objetiva a lo largo del proceso de auditoría para asegurarse de que los hallazgos y conclusiones de la auditoría estarán basados sólo en la evidencia de la auditoría.
- ✓ **Enfoque basado en la evidencia:** *el método racional para alcanzar conclusiones de la auditoría fiables y reproducibles en un proceso de auditoría sistemático.* La evidencia de la auditoría es verificable. Está basada en muestras de la información disponible, ya



que una auditoría se lleva a cabo durante un período de tiempo delimitado y con recursos finitos. El uso apropiado del muestreo está estrechamente relacionado con la confianza que puede depositarse en las conclusiones de la auditoría.

El autor J.P. Rusell (ver Bibliografía) también ha definido los siguientes 20 Principios Básicos de Auditoría, que se encuentran agrupados en conducta del auditor, preparación, realización y reporte de auditoría.

## 20 Principios Básicos de Auditoría

Conducta del Auditor	
1	No divulgar información confidencial del auditado a otros
2	Ser honesto e imparcial evitando los conflictos de intereses
3	Cuando es observada una actividad no ética, esta debe verificarse, registrarse e informarse.
4	Proteger la propiedad del auditado que se le ha confiado
5	Usar el conocimiento y habilidades para el progreso del bienestar público
Preparación	
6	Asegurar que se tienen disponibles los suficientes recursos para alcanzar el propósito de la auditoría
7	Comprobar que hay un sistema/proceso establecido para auditar antes de la auditoría
8	Los auditores asignados deben ser competentes/calificados
9	Comunicar la información acordada al auditado, como son los tiempos de auditoría, propósito, áreas a ser auditadas y los estándares contra los cuales se auditará
Realización	
10	Verificar la conformidad de los requerimientos acordados (las reglas). Los auditores no determinan los requisitos del auditado
11	Asegurar que son tomadas muestras suficientes (registros, producto, procesos, entrevistas, etcétera) para cumplir/satisfacer el propósito y el alcance de la auditoría
12	Permanecer dentro del alcance acordado a menos que el grado de riesgo requiera de otras acciones
13	Las muestras deben ser aleatorias y representativas a menos que se oponga a los objetivos específicos
14	La conformidad y no conformidad debe ser verificable y trazable



15	Cumplir con las reglas del auditado (de seguridad, ambientales, de salud, áreas restringidas, etc.)
16	Mantener al auditado informado del avance de la auditoría
<b>Reporte</b>	
17	Reportar los resultados de la investigación con veracidad y en una forma clara, correcta, concisa y completa
18	Comunicar la importancia de los hallazgos/no conformidades
19	Asegurar que los resultados son trazables con los requerimientos
20	No tomar propiedad de los problemas encontrados

**Tabla 4. Los 20 Principios Básicos de Auditoría**

Fuente: J.P. Russell, The Internal Auditing Pocket Guide: Preparing, Performing, Reporting and Follow-up, Segunda Edición 2007

#### 4.2.4. Tipos de Auditorías

De acuerdo con su alcance, es decir, la extensión ó cantidad de información a verificar y sus límites las auditorías pueden realizarse a productos, procesos o sistemas.

Una **Auditoría de Producto** es la revisión de un producto en particular para evaluar si es conforme con los requisitos (como pueden ser especificaciones, estándares de desempeño, requisitos del cliente). El auditor utilizará técnicas para evaluar el producto completo con todos sus aspectos, atributos y características, dentro de los elementos que se evalúan se encuentran: los insumos utilizados, métodos de fabricación, controles, equipos y pruebas asociados al producto hasta el final de su aprobación, así como su preparación y protección de embarque, entre otros.

La **Auditoría a Proceso** se realiza para verificar que los procesos se encuentran trabajando dentro de los límites establecidos. Permite confirmar que las entradas, acciones y salidas están de acuerdo con los requisitos establecidos, comprueba la aptitud y efectividad de los controles de proceso establecidos en procedimientos, instrucciones de trabajo, flujos de trabajo, capacitación y especificaciones de proceso.

Cuando los procesos se encuentran relacionados e interactúan entre sí, se tiene un sistema. En una **Auditoría de Sistema** se determina si están cumpliendo los requerimientos del sistema (manual, políticas, estándares, regulaciones). Este tipo de auditoría puede describirse como una actividad documentada que se realiza para verificar, a través de la revisión y evaluación de evidencia objetiva, que los elementos aplicables a un sistema son apropiados, efectivos, han



sido desarrollados, documentados e implementados de acuerdo y en conjunto con los requisitos específicos. Los auditores evaluarán todo lo que se encuentra dentro del sistema, como son los procesos, productos, servicios e incluso áreas de soporte como compras, servicio al cliente, por mencionar algunos.

En el siguiente diagrama se observa la relación entre los diferentes tipos de auditorías, notar que el alcance es mayor en las auditorías a sistema y se tiene un mayor grado de especificidad en las auditorías de producto, por lo que su alcance es menor.



**Figura 7. Diferentes Tipos de Auditoría**

Fuente: J.P. Russell, The Internal Auditing Pocket Guide: Preparing, Performing, Reporting and Follow-up, Segunda Edición 2007

#### 4.2.5. Clasificación

En forma general, las auditorías se clasifican en internas ó externas de acuerdo al tipo de organismo encargado de realizarlas se denominan de la siguiente forma: <sup>31</sup>

1. **De Primera Parte:** También se conocen como internas y son llevadas a cabo por auditores de la organización. Se realizan para fines internos como son: asegurar que los procedimientos son adecuados y utilizados, proporcionar una temprana detección de un problema lo cual da la oportunidad de identificar las causas raíz y tomar acciones.
2. **De Segunda Parte:** Pertenecen a las auditorías externas y son realizadas por partes que tienen un interés en la organización. Pueden ser realizadas a la organización por parte de alguno de sus clientes ó también en este rubro se encuentran las auditorías que la organización realiza a sus proveedores. La mejora eliminación de costos, desperdicios o productos no conformes e incluso la mejora del producto final pueden ser las



principales razones para llevar a cabo este tipo de auditoría. En el caso de las auditorías realizadas a proveedores se pretende promover la colaboración entre las organizaciones, a fin de asegurar un mejor entendimiento de las expectativas del cliente y proporcionar una vía para la transferencia de tecnología entre el cliente y el proveedor.

- 3. De Tercera Parte:** Se denominan de esta forma todas aquellas realizadas por una institución externa a la organización, también se encuentran dentro de las auditorías externas. Son conducidas por un organismo independiente a la organización, es decir, no se tiene ninguna relación con la organización auditada. Por lo general las auditorías de tercera parte son ejecutadas por consultores a solicitud de la organización ó por agencias regulatorias que proporcionan algún registro, permiso o certificación a la organización. Este tipo de auditorías se realizan para verificar el cumplimiento o conformidad de una regulación ó estándares específicos, los cuales pueden ser requeridos por la ley o voluntarios, estos últimos pueden ser para mejorar la competitividad de la organización ó la obtención de algún galardón. El objetivo y alcance de estas auditorías es determinado por la agencia regulatoria y normalmente se encuentra especificado en la ley ó regulación, también es importante señalar que estas auditorías tienen asociadas sanciones (multas, cárcel, entre otras). Las auditorías realizadas por la FDA se encuentran dentro de este rubro.

## 4.2.6. Modelo y Proceso de Auditoría

Como se ha mencionado anteriormente, en las diferentes organizaciones aun cuando existen auditorías de calidad, financieras, ambientales, de seguridad, todas comparten características comunes y se realizan considerando el siguiente Modelo General de Auditoría:

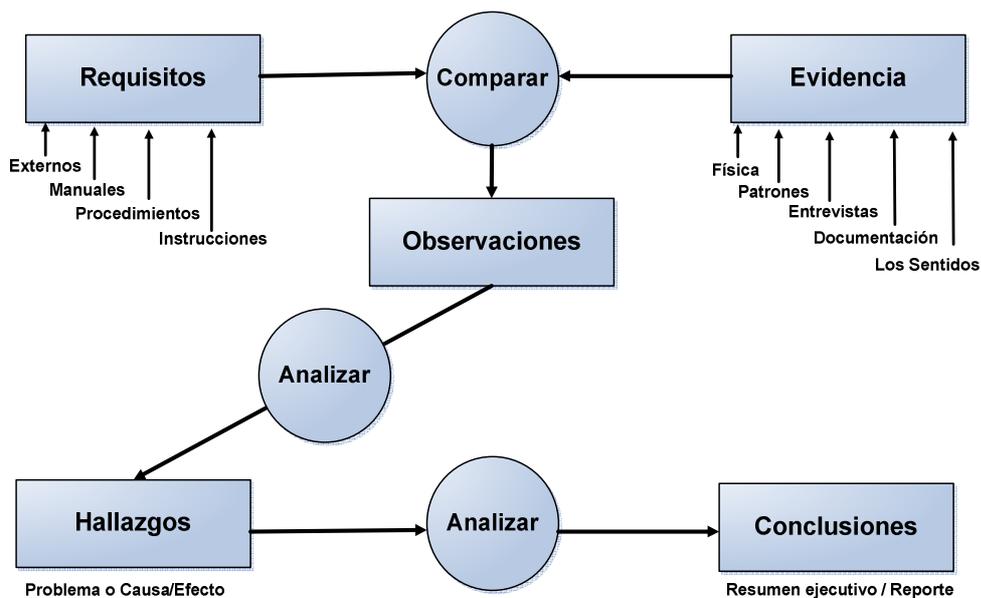


Figura 8. Modelo General de Auditoría

Fuente: Dennis R. Arter, Quality Audits for Improved Performance, ASQ Quality Press, Tercera Edición 2003



Los requisitos para un producto, actividad u organización se denominan las *bases* de la auditoría. Los hechos relacionados con la implementación de dichos requisitos constituyen la *evidencia*. Al realizarse una auditoría son comparados los hechos contra los requisitos, con lo cual se obtienen las *observaciones*, las cuales pueden ser buenas o malas. Resultado del analizar las observaciones e identificar patrones se tienen los *hallazgos*. A partir de las evidencias, observaciones y hallazgos de la auditoría se establecerán las *conclusiones*. El *reporte* ó informe es el producto final de una auditoría, contiene todos los elementos anteriormente descritos y es presentado a las partes interesadas para su uso, en algunos casos puede proporcionarse un resumen ejecutivo. Cabe señalar que en algunos autores consideran a las observaciones y los hallazgos como lo mismo.

Ahora bien, para llevar a cabo la implementación de dicho modelo en forma adecuada se ha establecido un proceso general que puede dividirse en cuatro etapas, las cuales constan de diferentes actividades que se muestran en la siguiente tabla.

Etapa de la Auditoría	Actividades	Descripción General	Responsable
Inicio	Definir los Objetivos, Alcance y Criterios de Auditoría	Una auditoría debe estar basada en objetivos, alcance y criterios documentados previamente a su realización. Los <i>Objetivos</i> de la auditoría definen qué es lo que se va a lograr con la auditoría (por ejemplo: determinación del grado de conformidad con los criterios de auditoría, cumplimiento de los requisitos legales, regulatorios y contractuales, identificación de áreas de mejora potencial del sistema de calidad). El <i>Alcance</i> de la auditoría describe la extensión y los límites de la auditoría, tales como ubicación, unidades de la organización, actividades y procesos que van a ser auditados, así como el período de tiempo cubierto por la auditoría. Los <i>Criterios de Auditoría</i> se utilizan como una referencia frente a la cual se determina la conformidad y cumplimiento del auditado (ver definiciones 4.2.1)	Los Objetivos son definidos por el Cliente de la Auditoría El Alcance y los Criterios de Auditoría se deben definir entre el Cliente de la Auditoría y el Auditor Líder
	Designar al Líder del Equipo Auditor	El departamento o personal con la responsabilidad de gestionar el programa de auditoría deben designar un líder del equipo auditor para cada auditoría específica. Cuando se realiza una auditoría con otra organización, también llamada auditoría conjunta, es importante alcanzar un acuerdo entre las organizaciones auditoras antes del	Departamento ó personal responsable por la gestión del Programa de Auditorías



Etapa de la Auditoría	Actividades	Descripción General	Responsable
Inicio		comienzo de la auditoría sobre las responsabilidades específicas de cada organización, particularmente en relación con la autoridad del líder del equipo designado para la auditoría.	
	Determinar la Viabilidad de la Auditoría	<p>La viabilidad de la auditoría se refiere a la evaluación previa a su realización y que considera factores tales como la disponibilidad de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Información suficiente y apropiada para planificar la auditoría.</li> <li>✓ Cooperación adecuada del auditado.</li> <li>✓ Tiempo y los recursos adecuados.</li> </ul> <p>Cuando la auditoría no es viable, debería proponerse al cliente de la auditoría una alternativa tras consultar con el auditado.</p>	Líder del Equipo Auditor/ Departamento ó personal responsable por la gestión del Programa de Auditorías
Inicio	Seleccionar el Equipo Auditor	<p>Cuando la auditoría se considera viable, se selecciona un equipo auditor debiendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Identificar los conocimientos y habilidades necesarias para alcanzar los objetivos de la auditoría y asegurar que los miembros del equipo los tengan así como la capacidad para para interactuar eficazmente con el auditado y trabajar conjuntamente.</li> <li>▪ Asegurar la independencia del equipo auditor con respecto a las actividades a auditar y evitar conflictos de intereses.</li> <li>▪ Considerar el idioma de la auditoría y la comprensión de las características sociales y culturales particulares del auditado.</li> </ul> <p>Estos aspectos pueden tratarse bien a través de las habilidades propias del auditor o a través del apoyo de un experto técnico, mismos que deberían actuar bajo la dirección de un auditor. Los auditores en formación pueden incluirse en el equipo auditor, pero no deberían auditar sin una dirección u orientación. Cuando hay un solo auditor, éste debería desempeñar todas las tareas aplicables al líder del equipo auditor.</p>	Líder del Equipo Auditor



Etapa de la Auditoría	Actividades	Descripción General	Responsable
<b>Inicio</b>		Tanto el cliente de la auditoría como el auditado pueden requerir la sustitución de miembros en particular del equipo auditor con argumentos razonables (por ejemplo conflicto de intereses).	
	Contacto Inicial con el Auditado	El propósito del contacto inicial es establecer los canales de comunicación con el representante del auditado, confirmar la autoridad para llevar a cabo la auditoría, así como proporcionar información sobre las fechas y la duración propuestas y la composición del equipo auditor. Durante este contacto inicial también se puede solicitar acceso a los documentos pertinentes, incluyendo los registros, determinar las reglas de seguridad aplicables al lugar, hacer los preparativos para la auditoría. De igual forma acordar la asistencia de observadores y la necesidad de guías para el equipo auditor.	Líder del Equipo Auditor/ Departamento ó personal responsable por la gestión del Programa de Auditorías
<b>Preparación</b>	Preparar el Plan de Auditoría	El líder del equipo auditor debería preparar un plan de auditoría que proporcione la base para el acuerdo entre el cliente de la auditoría, el equipo auditor y el auditado, respecto a la realización de la auditoría. Este plan debería facilitar el establecimiento de los horarios y la coordinación de las actividades de la auditoría e incluye: los objetivos, alcance y criterios de la auditoría (incluyendo la identificación de las unidades de la organización y unidades funcionales y los procesos que van a auditarse); fechas, lugares, horarios y duración estimada de la realización de la auditoría (incluyendo las reuniones con la dirección del auditado y las reuniones del equipo auditor); las funciones y responsabilidades de los miembros del equipo auditor y de los acompañantes; la asignación de los recursos necesarios a las áreas críticas de la auditoría.	Líder del Equipo Auditor
		Cuando sea apropiado puede integrarse al plan información de logística (viajes, recursos disponibles, etc.), el idioma de trabajo y del informe de la auditoría (cuando sea diferente del idioma del auditor y/o del auditado) y asuntos	



Etapa de la Auditoría	Actividades	Descripción General	Responsable
		relacionados con la confidencialidad de la auditoría. El plan debe ser revisado y aceptado por el cliente de la auditoría y presentado al auditado antes de que comiencen las actividades de la auditoría. Cualquier objeción del auditado es resuelta entre el líder del equipo auditor, el auditado y el cliente de la auditoría. Cualquier revisión al plan de auditoría es acordada entre las partes interesadas antes de continuar la auditoría.	
Preparación	Asignar tareas al Equipo Auditor	El líder del equipo auditor, consultando con el equipo auditor, se encarga de asignar a cada miembro del equipo la responsabilidad para auditar procesos, funciones, lugares, áreas o actividades específicos. Tales asignaciones deben considerar la necesidad de independencia y competencia de los auditores, y el uso eficaz de los recursos, así como las diferentes funciones y responsabilidades de los auditores, auditores en formación y expertos técnicos. Se pueden realizar cambios en la asignación de tareas a medida que la auditoría se va llevando a cabo para asegurarse de que se cumplen los objetivos de la auditoría.	Líder del Equipo Auditor
Preparación	Preparar los Documentos de Trabajo	Los miembros del equipo auditor deben revisar la información pertinente a las tareas asignadas y preparar los documentos de trabajo que sean necesarios como referencia y registro del desarrollo de la auditoría. Tales documentos de trabajo pueden incluir: listas de verificación, planes de muestreo de auditoría, formularios para registrar información (por ejemplo: evidencias de apoyo, hallazgos de auditoría y registros de las reuniones). El uso de listas de verificación y formularios no restringe la extensión de las actividades de auditoría, que pueden cambiarse como resultado de la información recopilada durante la auditoría. Los documentos de trabajo, incluyendo los registros que resultan de su uso, deben retenerse al menos hasta que finalice la auditoría. Aquellos documentos que contengan información	Líder y Miembros del Equipo Auditor



Etapa de la Auditoría	Actividades	Descripción General	Responsable
		confidencial o de propiedad privada son guardados con la seguridad apropiada en todo momento por los miembros del equipo auditor.	
Realización	Realizar la Reunión de Apertura	Se debe realizar una reunión de apertura con la dirección del auditado o, cuando sea apropiado, con aquellos responsables para las funciones o procesos que se van a auditar. El propósito de una reunión de apertura es: confirmar el plan de auditoría, proporcionar un breve resumen de cómo se llevarán a cabo las actividades de auditoría, confirmar los canales de comunicación y proporcionar al auditado la oportunidad de realizar preguntas.	Líder del Equipo Auditor
Realización	Definir funciones y responsabilidades de los Guías y Observadores	Los guías y observadores pueden acompañar al equipo auditor, pero no forman parte del mismo. No deben influir ni interferir en la realización de la auditoría. Cuando el auditado designe guías, éstos asisten al equipo auditor y actuar cuando lo solicite el líder del equipo auditor. Sus responsabilidades pueden incluir las siguientes: establecer los contactos y horarios para las entrevistas, acordar las visitas a partes específicas de las instalaciones o de la organización y asegurarse de que las reglas concernientes a los procedimientos relacionados con la protección y la seguridad de las instalaciones son conocidos y respetados por los miembros del equipo auditor. También pueden ser testigos de la auditoría en nombre del auditado y proporcionar aclaraciones o ayudar en la recopilación de la información.	Líder del Equipo Auditor / Organización Auditada



Etapa de la Auditoría	Actividades	Descripción General	Responsable
<b>Realización</b>	Establecer Comunicación durante toda la Auditoría	<p>Dependiendo del alcance y de la complejidad de la auditoría, puede ser necesario llegar a acuerdos formales para la comunicación entre el equipo auditor y con el auditado durante la auditoría. Los miembros del equipo auditor deben consultarse periódicamente para intercambiar información, evaluar el progreso de la auditoría y reasignar las tareas entre los miembros del equipo auditor según sea necesario. Durante la auditoría, el líder del equipo auditor debe comunicar periódicamente los progresos de la auditoría y cualquier inquietud al auditado, de ser necesario también al cliente de la auditoría. Cuando las evidencias recopiladas durante la auditoría sugieren un riesgo significativo son comunicadas en forma inmediata al auditado y, si es apropiado, al cliente de la auditoría. Cualquier inquietud relacionada con un aspecto externo al alcance de la auditoría debe registrarse y notificarse al líder del equipo auditor, para su posible comunicación al cliente de la auditoría y al auditado. Cuando las evidencias disponibles de la auditoría indican que los objetivos de la misma no son alcanzables, el líder del equipo auditor tiene la responsabilidad de informar de las razones al cliente de la auditoría y al auditado para determinar las acciones apropiadas. Estas acciones pueden incluir la reconfirmación o la modificación del plan de auditoría, cambios en los objetivos de la auditoría o en su alcance, o la terminación de la auditoría. Cualquier necesidad de cambios en el alcance de la auditoría que pueda evidenciarse a medida que las actividades de auditoría progresan, se debe revisar con el cliente de la auditoría y aprobarse por él y, cuando sea apropiado, por el auditado.</p>	Líder del Equipo Auditor



Etapa de la Auditoría	Actividades	Descripción General	Responsable
<b>Realización.</b>	Revisar la Documentación	<p>Antes de las actividades de auditoría en las instalaciones del auditado (actividades <i>in situ</i>), la documentación del auditado puede ser revisada para determinar la conformidad del sistema, según la documentación, con los criterios de auditoría. La documentación puede incluir documentos y registros pertinentes del sistema de gestión e informes de auditorías previas.</p> <p>La revisión considera el tamaño, la naturaleza y la complejidad de la organización, así como los objetivos y el alcance de la auditoría. En algunas situaciones, esta revisión puede posponerse hasta el inicio de las actividades in situ, si esto no perjudica la eficacia de la realización de la auditoría. En otras situaciones, puede realizarse una visita preliminar al lugar para obtener una visión general apropiada de la información disponible. Si se encuentra que la documentación es inadecuada, el líder del equipo auditor informa al cliente de la auditoría, al departamento responsable de gestionar el programa de auditoría y al auditado. Tras esto se decide si se continúa o suspende la auditoría hasta que los problemas de documentación se resuelvan.</p>	Líder del Equipo Auditor y Miembros del Equipo Auditor
<b>Realización</b>	Recopilar y Verificar Información con Técnicas de Auditoría	<p>Durante la auditoría se recopila la información pertinente para los objetivos, el alcance y los criterios de la misma, incluyendo la información relacionada con las interrelaciones entre funciones, actividades y procesos. Esta información debe verificarse y obtenerse mediante un muestreo apropiado, los métodos para recopilarla incluyen: entrevistas, observación de actividades y revisión de documentos. Sólo la información que es verificable puede constituir evidencia de la auditoría, la cual se basa en muestras de la información disponible y debe registrarse. Dicho muestreo asocia un cierto grado de incertidumbre en la auditoría del cual se debe ser consciente al verificar las conclusiones.</p>	Líder del Equipo Auditor y Miembros del Equipo Auditor



Etapa de la Auditoría	Actividades	Descripción General	Responsable
<b>Realización</b>	Generar los Hallazgos de la Auditoría	La evidencia de la auditoría debe ser evaluada frente a los criterios de auditoría para generar los hallazgos de la auditoría. Los hallazgos de la auditoría pueden indicar tanto conformidad como no conformidad con los criterios de auditoría. Cuando los objetivos de la auditoría así lo especifiquen, los hallazgos de la auditoría pueden identificar una oportunidad para la mejora. El equipo auditor debe reunirse cuando sea necesario para revisar los hallazgos de la auditoría en etapas adecuadas durante la misma. La conformidad con el criterio de auditoría debería resumirse para indicar las ubicaciones, las funciones o los procesos que fueron auditados. Las no conformidades y las evidencias de la auditoría que las apoyan deberían registrarse y pueden clasificarse. Éstas deberían revisarse con el auditado, para obtener el reconocimiento de que la evidencia de la auditoría es exacta y que las no conformidades se han comprendido. Se debe realizar todo el esfuerzo posible para resolver cualquier opinión divergente relativa a las evidencias y/o los hallazgos de la auditoría. De existir, deben registrarse los puntos en los que no haya acuerdo.	Líder del Equipo Auditor y Miembros del Equipo Auditor
<b>Realización</b>	Preparar las Conclusiones de la Auditoría	Previo a la reunión de cierre, el equipo auditor debe: a) Revisar los hallazgos de la auditoría y cualquier otra información apropiada recopilada durante la auditoría frente a los objetivos de la misma, b) Acordar las conclusiones de la auditoría, teniendo en cuenta la incertidumbre inherente al proceso de auditoría, c) Preparar recomendaciones, si estuviera especificado en los objetivos de la auditoría, y d) Comentar el seguimiento de la auditoría, si estuviera incluido en el plan de la misma.	Líder del Equipo Auditor y Miembros del Equipo Auditor



Etapa de la Auditoría	Actividades	Descripción General	Responsable
<b>Realización</b>	Realizar la Reunión de Cierre	<p>La reunión de cierre, presidida por el líder del equipo auditor, debe realizarse para presentar los hallazgos y conclusiones de la auditoría de tal manera que sean comprendidos y reconocidos por el auditado, y para ponerse de acuerdo, si es necesario, en el intervalo de tiempo para que el auditado presente un plan de acciones correctivas y preventivas. Entre los participantes en la reunión de cierre se encuentra el auditado y puede también incluirse al cliente de la auditoría y a otras partes. Dependiendo de las situaciones de auditoría, la reunión puede documentada en actas, incluyendo registros de asistencia que deben conservarse.</p> <p>Cualquier opinión divergente relativa a los hallazgos de la auditoría y/o a las conclusiones entre el equipo auditor y el auditado deben discutirse y resolverse, de ser posible. Si no se resolvieran, las dos opiniones deben registrarse. Si está especificado en los objetivos de la auditoría, se deberían presentar recomendaciones para la mejora. Se debería enfatizar que las recomendaciones no son obligatorias.</p>	Líder del Equipo Auditor
<b>Informe</b>	Preparar el Reporte de Auditoría	<p>El líder del equipo auditor es responsable de la preparación y del contenido del informe de la auditoría. El informe de la auditoría proporciona un registro completo de la auditoría, preciso, conciso y claro, incluye o hace referencia a lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Objetivos y alcance de la auditoría, particularmente la identificación de las unidades de la organización y de las unidades funcionales o los procesos auditados y el intervalo de tiempo cubierto.</li><li>• Identificación del cliente de la auditoría, del líder del equipo auditor y de los miembros del equipo auditor.</li><li>• Fechas y lugares donde se realizaron las actividades de auditoría in situ.</li><li>• Criterios, hallazgos y conclusiones de la</li></ul>	Líder del Equipo Auditor



Etapa de la Auditoría	Actividades	Descripción General	Responsable
		<p>auditoría;</p> <p>El informe de la auditoría también puede incluir o hacer referencia a lo siguiente, según sea apropiado: el plan de auditoría; una lista de representantes del auditado; un resumen del proceso de auditoría, incluyendo la incertidumbre y/o cualquier obstáculo encontrado que pudiera disminuir la confianza en las conclusiones de la auditoría; la confirmación de que se han cumplido los objetivos de la auditoría dentro del alcance de la auditoría, de acuerdo con el plan de auditoría; las áreas no cubiertas, aunque se encuentren dentro del alcance de la auditoría; las opiniones divergentes sin resolver entre el equipo auditor y el auditado; las recomendaciones para la mejora, si se especificó en los objetivos de la auditoría; los planes de acción del seguimiento acordados, si los hubiera; una declaración sobre la naturaleza confidencial de los contenidos y la lista de distribución del informe de la auditoría.</p>	
Informe	Obtener la Aprobación del Reporte de Auditoría	El informe de la auditoría se emite en el período de tiempo acordado. Si esto no es posible, se debe comunicar al cliente de la auditoría las razones del retraso y acordar una nueva fecha de emisión. El informe de la auditoría debe estar fechado, revisado y aprobado de acuerdo con los procedimientos de auditoría establecidos.	Líder del Equipo Auditor
Informe	Distribuir el Reporte de Auditoría	El informe de la auditoría aprobado debe distribuirse entonces a los receptores designados por el cliente de la auditoría. Cabe señalar que dicho informe, es propiedad del cliente de la auditoría. Los miembros del equipo auditor y todos los receptores del informe deben respetar y mantener la debida confidencialidad sobre el mismo.	Líder del Equipo Auditor
Informe	Finalizar todas las Actividades del Plan de Auditoría	La auditoría finaliza cuando todas las actividades descritas en el plan de auditoría se hayan realizado y el informe de la auditoría aprobado se haya distribuido.	Líder del Equipo Auditor



Etapa de la Auditoría	Actividades	Descripción General	Responsable
Informe	Archivo y destrucción de documentos	Los documentos pertenecientes a la auditoría deben conservarse o destruirse de común acuerdo entre las partes participantes y bajo los procedimientos de auditoría y los requisitos legales, regulatorios y contractuales aplicables. Salvo que sea requerido por ley, el equipo auditor y los responsables de la gestión del programa de auditoría no deben revelar el contenido de los documentos, cualquier otra información obtenida durante la auditoría, ni el informe de la auditoría a ninguna otra parte sin la aprobación explícita del cliente de la auditoría y, cuando sea apropiado, la del auditado. Si se requiere revelar el contenido de un documento de la auditoría, el cliente de la auditoría y el auditado deben ser informados tan pronto como sea posible.	Líder del Equipo Auditor

Tabla 5. Actividades Realizadas en las Diferentes Etapas de la Auditoría.

Posterior a la realización de la Auditoría, el Líder del Equipo Auditor deberá realizar el **Seguimiento de la Auditoría**, el cual consiste en verificar la implementación y efectividad de las Correcciones, Acciones Correctivas y Preventivas ó Acciones de Mejora que hayan resultado de las conclusiones de la auditoría. Tales acciones generalmente son decididas y emprendidas por el auditado en un intervalo de tiempo acordado y no se consideran parte de la auditoría. El auditado debe mantener informado al cliente de la auditoría sobre el estado de estas acciones. Debe verificarse la implementación de las acciones y su eficacia. Esta verificación puede ser parte de una auditoría posterior. El programa de auditoría puede especificar el seguimiento por parte de los miembros del equipo auditor, que aporte valor al utilizar su pericia, en estos casos, se debe tener cuidado para mantener la independencia en las actividades de auditoría posteriores. Es importante considerar que el Seguimiento de la Auditoría no se considera como parte de las actividades de auditoría.

A fin de administrar las auditorías que serán realizadas por la organización se emite un Programa de Auditoría. Según aplique, se puede establecer más de un programa de auditoría, por ejemplo uno para las auditorías internas y otro para las de segunda parte. Un programa de auditoría incluye todas las actividades necesarias para planificar y organizar el tipo y número de auditorías, y para proporcionar los recursos para llevarlas a cabo de forma eficaz y eficiente dentro de los plazos establecidos. Su amplitud puede variar e influenciarse por el tamaño, la naturaleza y la complejidad de la organización, también deben establecerse los objetivos de un programa de auditoría para dirigir la planificación y realización de las auditorías. Estos objetivos pueden basarse considerando:



- Prioridades de la dirección.
- Propósitos comerciales.
- Requisitos del sistema de gestión.
- Requisitos legales, reglamentarios y contractuales.
- Necesidad de evaluar a los proveedores.
- Requisitos del cliente.
- Necesidades de otras partes interesadas.
- Riesgos para la organización.

La responsabilidad de la gestión de un programa de auditoría debería asignarse a una o más personas con conocimientos generales de los principios de la auditoría, de la competencia de los auditores y de la aplicación de técnicas de auditoría, así como conocimientos técnicos y del negocio pertinentes para las actividades que van a auditarse. Aquéllos a los que se ha asignado la responsabilidad de gestionar el programa de auditoría deben: a) Establecer, implementar, realizar el seguimiento, revisar y mejorar el programa de auditoría, b) Establecer las responsabilidades y los procedimientos de auditoría, b) Identificar los recursos necesarios y asegurarse de que se proporcionan. La implementación del programa de auditorías comprende las siguientes actividades:

- Comunicación del programa de auditoría a las partes pertinentes
- Coordinación y elaboración del calendario de las auditorías y otras actividades relativas al programa de auditoría;
- Establecimiento y mantenimiento de un proceso para la evaluación de los auditores y su continuo desarrollo profesional
- Asegurarse de la selección de los equipos auditores
- Provisión de los recursos necesarios para los equipos auditores
- Asegurar la realización de las auditorías de acuerdo con el programa de auditoría
- Asegurar el control de los registros de las actividades de la auditoría;
- Asegurar la revisión y aprobación de los informes de la auditoría, y asegurarse de su distribución al cliente de la auditoría y a otras partes especificadas; y
- Asegurar el seguimiento de la auditoría, si es aplicable.

La alta dirección de la organización debe otorgar la autoridad para la gestión del programa de auditoría y designar un área o responsables para realizar la gestión de dicho programa.

### **4.3. Auditorías de la FDA: Por qué y Quienes las Realizan, Tipos y Proceso General**

Las inspecciones del FDA vienen en diferentes formas y tamaños, desde obligados cumplimientos del Centro de Análisis de Peligrosidad y Control Crítico (“HACCP”), hasta Prácticas de Correcta Fabricación (“GMP”) que cubren alimentos, biológicos, fármacos y cosméticos, hasta Reglamento de Sistema de Calidad (“QSR”) que regula los aparatos o dispositivos médicos. Adicionalmente, algunas inspecciones son realizadas porque hay una causa, otras son meramente rutinarias.



### 4.3.1. ¿Por qué se realizan las Auditorías de la FDA?

Como se ha mencionado anteriormente, la FDA es responsable de la regulación de medicamentos de uso humano y veterinario, productos biológicos, alimentos, dispositivos médicos, cosméticos y productos del tabaco. Asimismo, a fin de proteger a la salud pública la Agencia participa en la lucha contra el terrorismo en los Estados Unidos, a través de garantizar el suministro de los alimentos y promover el desarrollo de productos médicos para responder a las nuevas amenazas de salud pública, tanto naturales como deliberadas. En la siguiente imagen se muestra la Misión de la FDA.



Figura 9. Mission Statement (Misión de la FDA).

Fuente: Curso en línea *A Tour of FDA*

[http://www.uleduneering.com/fileadmin/user/Multi-Media/FDA\\_demo\\_new/Definition.htm](http://www.uleduneering.com/fileadmin/user/Multi-Media/FDA_demo_new/Definition.htm)

*Nota: La traducción literal del texto indicado en la imagen es "La FDA es responsable de proteger la salud pública asegurando la inocuidad, eficacia y seguridad de los medicamentos de uso humano y veterinario, productos biológicos y de dispositivos médicos, el suministro de los alimentos en nuestra nación, cosméticos, y productos que emiten radiación. La FDA es responsable de promover la salud pública ayudando a acelerar las innovaciones que hacen que los medicamentos y alimentos sean más eficaces, seguros y asequibles; y ayudar al público a obtener la información exacta y con base científica que necesite para el uso de medicamentos y alimentos para mejorar su salud".*

La FDA ha establecido mecanismos de regulación y normas que le permitan cumplir con su misión, que se aplican de igual forma en el territorio de los Estados Unidos como en el extranjero. Como parte de tales los requisitos regulatorios se tiene la realización de auditorías por parte de FDA a fin de verificar el cumplimiento de los productos. A continuación se cita lo descrito en la Ley Federal *Food, Drug and Cosmetic Act 21 USC §374*:



"704(a)(1): For purposes of enforcement of this Act, officers or employees duly designated by the Secretary, upon presenting appropriate credentials and a written notice to the owner, operator, or agent in charge, are authorized (A) to enter, at reasonable times, any factory, warehouse, or establishment in which food, drugs, devices, or cosmetics are manufactured, processed, packed, or held, for introduction into interstate commerce or after such introduction, or to enter any vehicle being used to transport or hold such food, drugs, devices, or cosmetics in interstate commerce; and (B) to inspect, at reasonable times and within reasonable limits and in a reasonable manner, such factory, warehouse, establishment, or vehicle and all pertinent equipment, finished and unfinished materials, containers, and labeling therein... "

Figura 10 Figura 11. Cita de la Ley Federal *Food, Drug and Cosmetic Act* [21 USC §374] sección 704 (a) (1).

Fuente: 21 U.S.C. Title 21 - FOOD AND DRUGS CHAPTER 9 - FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT SUBCHAPTER VII - GENERAL AUTHORITY Part A - General Administrative Provisions Sec. 374 – Inspection, United States Code, 2010 Edition

Nota: La traducción literal del texto indicado en la imagen es "704 (a)(1) Para efectos de aplicación de esta Ley, los funcionarios o empleados debidamente designados por el Secretario, al presentar las credenciales apropiadas y un aviso por escrito al dueño, operador o agente a cargo, están autorizados (A) para entrar, en tiempos razonables, a cualquier fábrica, almacén o establecimiento en el que los alimentos, medicamentos, dispositivos o cosméticos son fabricados, procesados, empacados o detenidos, para su introducción en el comercio interestatal o después de dicha introducción, ó para entrar a cualquier vehículo que se utiliza para transportar o mantener tales alimentos, medicamentos, dispositivos o cosméticos en el comercio interestatal, y (B) inspeccionar, en tiempos razonables y dentro de límites razonables y de una manera razonable, a tal fábrica, almacén, establecimiento o vehículo y todo el equipo pertinente, materiales terminados y sin terminar, contenedores y etiquetado pertinentes ahí dentro... "

Adicionalmente, los cambios recientemente realizados a la ley *Food Safety Modernization Act* (FSMA) respecto al incremento de las auditorías y el establecimiento de una frecuencia de inspección obligatoria para los productores de alimentos en el extranjero, ponen de manifiesto el uso de las auditorías para asegurar el cumplimiento regulatorio. Los enfoques modernos consideran a las auditorías como herramientas que permiten la eliminación de riesgos, detectar oportunamente errores o defectos y prevenir el ingreso al mercado de productos que no cumplen con las regulaciones establecidas, protegiendo de esta forma a los consumidores.



### 4.3.2. ¿A Quiénes Audita la FDA?

Previamente se ha indicado que las Auditorías de la FDA son consideradas de tercera parte (ver 4.2.5) y que son realizadas a los fabricantes de los productos que regula, debido a esto los alcances de las mismas son muy diversos entre sí, sin embargo, pero en todas tienen el objetivo común de verificar el cumplimiento de los auditados a la regulaciones aplicables. Dentro de las organizaciones que son sujetas a las auditorías de la FDA se tienen:<sup>32</sup>

- ✓ Fabricantes de vacunas, dispositivos médicos y medicamentos
- ✓ Bancos de sangre
- ✓ Instalaciones de procesamiento de alimentos
- ✓ Granjas lecheras
- ✓ Procesadores de alimentos para animales
- ✓ Las instalaciones que realizan estudios con personas (ensayos clínicos)
- ✓ Laboratorios que realizan estudios con animales o microorganismos cuando estos estudios se utilizan para solicitar la aprobación de un producto médico por la FDA
- ✓ Los sitios extranjeros de fabricación y procesamiento de productos regulados por la FDA que se venden en los Estados Unidos.
- ✓ Productos importados en la frontera

Los anteriores son algunos ejemplos de las principales organizaciones auditadas por la FDA. Para los casos en los que se desconoce si el producto o servicio que se desea vender en los Estados Unidos es regulado por la FDA, esta agencia ofrece en su sitio web una guía que permite clarificar dudas al respecto. Para consultar dicha guía entrar al sitio web oficial de la FDA y seguir la ruta:

**Home > For Industry > FDA Basics for Industry > How do I know if my product is regulated by FDA?**

También puede ingresarse al siguiente enlace, :

<http://www.fda.gov/ForIndustry/FDABasicsforIndustry/ucm237623.htm>

A la fecha de publicación de este trabajo la ruta y enlace indicados anteriormente son vigentes, sin embargo, el lector deberá considerar que los contenidos en la página oficial de la FDA cambiar de ubicación o pueden ser removidos.

### 4.3.3. Tipos de Auditorías de la FDA

La FDA lleva a cabo los tipos que se indican a continuación:

- **Pre-Approval Inspection (PAI, por sus siglas).** Como su nombre lo indica se realizan previamente a la aprobación de un producto. Son programadas después de que una compañía presenta una solicitud a la FDA para comercializar un nuevo producto (NDA, ANDA, etc.). En el caso de dispositivos médicos, son conocidas como PMI por sus siglas en ingles de *Pre-Market Inspections* (510 k).



- **Routine Inspection (Inspección de Rutina).** También llamadas de Vigilancia (*Surveillance*), son las auditorías que se llevan a cabo en forma periódica a una organización que ya se encuentra aprobada por la FDA. Este tipo de auditorías permite para dar seguimiento a las acciones derivadas de inspecciones previas, determinar el cumplimiento regulatorio e identificar riesgos potenciales en dicha organización, sin embargo, no existe una indicación previa de infracciones o violaciones a la ley. La frecuencia con la que son programadas podrá variar dependiendo de la organización, pudiendo ocurrir cada 2 años (bienal) ó como sea establecido por la Agencia.
- **“For-Cause” Inspection (Inspección “por Causa”).** Las Inspecciones "por causa " se conocen también como “inspección dirigida” (*directed inspection*). Son efectuadas por la FDA para investigar un problema específico que incumple en forma grave los requisitos regulatorios ó pone en riesgo la salud de los consumidos y que pudo haber sido identificado, durante la revisión o evaluación de los datos clínicos presentados de solicitudes para comercialización de un nuevo producto, a través de quejas verbales o escritas de los pacientes, los médicos o de los competidores, entre otros.

Con base en los hallazgos durante una auditoría tipo PAI ó re ruina, la FDA puede modificar la frecuencia de las auditorías programadas e incluso realizar una inspección por causa. Una clasificación de inspección podrá estar sujeta a cambios durante la revisión de la Agencia.<sup>33</sup>

### 4.3.4. ¿Quiénes son Responsables de Realizar las Auditorías?

En la sección 4.1.2.4, se ha indicado que la FDA se encuentra organizada en diferentes centros y oficinas que tienen funciones diferentes y complementarias entre sí. También se indicó de forma general que la Oficina de Asuntos Regulatorios (ORA) se encarga de realizar inspecciones y hacer cumplir las regulaciones de la FDA. A continuación se describen las áreas de la ORA específicamente encargadas de llevar a cabo las auditorías, recursos con los que actualmente se cuenta para llevarlas a cabo y aspectos generales sobre la formación de los auditores.

Dentro de la ORA se encuentra la Oficina de Operaciones Regionales (ORO, por sus siglas en inglés), misma que se integra por cinco divisiones y un centro, las divisiones responsables de llevar a cabo las auditorías son las siguientes:<sup>34</sup>

- ❖ **Division of Domestic Field Investigations (DDFI).** Como su nombre lo indica, la División de Investigaciones de Campo Nacionales se encarga de la coordinación, dirección, asistencia y gestión de las actividades de investigación en campo realizadas en territorio estadounidense. Sirve como punto focal de la FDA para las relaciones de las Oficinas Centrales/en Campo sobre los problemas de investigación e inspección, así como de los programas y operaciones. Se desarrolla y revisa los procedimientos de investigación y de inspección, programas de capacitación, prepara y publica manuales de guía para la investigación e inspección. La división ofrece la asistencia técnica de ingeniería y de investigación de campo, así como las directrices para las inspecciones nacionales.



- ❖ **Division of Foreign Field Investigations (DFFI).** La División de Investigaciones de Campo en el Extranjero es responsable del apoyo en el terreno exterior de todas las operaciones de inspección/investigación de las que la ORO se encuentre a cargo y actúa como "oficina de distrito" para todas las actividades internacionales de inspección. Sirve como el punto focal para la coordinación y planificación de las prioridades de inspección del Centro y los objetivos internacionales para operaciones de campo, administra el programa de inspecciones internacionales de la ORO y proporciona las oficinas de campo con la dirección coordinada y asistencia para las actividades de investigación en arena internacional. La DFFI es también responsable de la asignación y revisión del trabajo de inspección de las Oficinas Globales de la FDA.

Es importante destacar que a DFFI se integran por la División de Operaciones Internacionales (IOB, *International Operations Branch*) y los tres cuadros dedicados al extranjero para medicamentos, dispositivos médicos y alimentos. La IOB es responsable de la planificación y coordinación de todas las actividades de inspección en el extranjero y para proporcionar la asistencia técnica en campo y guía para las inspecciones extranjeras. Por su parte, los cuadros extranjeros dedicados consisten en una Supervisión de OSC para cada área del programa y los investigadores especialmente capacitados que operan desde varias oficinas de distrito, quienes son los responsables de llevar a cabo las inspecciones en el extranjero en sus respectivas áreas de programa. La FDA ha llevado a cabo inspecciones internacionales desde 1955.<sup>35</sup>

Los investigadores ó *Consumer Safety Officers (CSO)*, siguen un entrenamiento, que permite asegurar que cada uno tendrá el conocimiento, habilidades y aptitudes necesarias para apoyar exitosamente la misión de la FDA. Los CSOs pueden ser certificados como inspectores Nivel I, Nivel II ó Nivel III (siendo estos últimos los responsables de llevar a cabo las auditorías a establecimientos farmacéuticos).<sup>1</sup> La asignación de las auditorías a los CSOs, son realizadas bajo procedimientos de la FDA y considerando entre otros factores el nivel y experiencia de los investigadores, mismos que aplican tanto para las auditorías nacionales como en el extranjero. Cabe señalar que los CSO también se rigen por los principios de auditoría descritos en 4.2.3 y deben tener cualidades como: desarrollo de excelentes relaciones interpersonales, mantener competencia científica y técnica, ser organizado, perceptivo, intuitivo y tener visión global (*Sees the Big Picture*), por mencionar algunas.

### 4.3.5. Proceso de Auditoría FDA

Es importante señalar que las auditorías de la FDA son ejecutadas considerando tanto el modelo y proceso de auditoría descritos en la Sección 4.2.6, las particularidades que las diferencian de las realizadas por otras entidades regulatorias u organizaciones son debido a los requisitos regulatorios específicos y lineamientos establecidos por la Agencia. En esta sección se presentarán de forma general las actividades relacionadas en una auditoría de la FDA, siempre se deberá considerar que el alcance, aspectos regulatorios a verificar e información detallada respecto a una inspección serán diferentes en cada tipo de auditoría (como se indicó en 4.3.3) y producto auditado. En la sección 4.3.5.7 se muestra un cuadro comparativo entre las actividades realizadas en un proceso general de Auditoría y en las inspecciones de la FDA.



### 4.3.5.1. Asignación

Como se ha indicado en 4.2.1, es debido a la solicitud de un cliente que se inicia con el proceso de una auditoría. Los clientes de las divisiones responsables de realizar las auditorías de la FDA, DDFI y DFFI, pueden ser cualquiera de los centros, oficinas y divisiones que forman parte de la Agencia (incluso del gobierno de los Estados Unidos), en cada uno de estos se tienen diferentes áreas de proyectos con objetivos y alcance definidos. Algunos de los proyectos por área se listan a continuación:<sup>36</sup>

- **Centro para la Seguridad de Alimentos y Nutrición Aplicada (CFSAN):** Riesgos Biológicos y provocados por los Alimentos (proyecto 03), Pesticidas y Contaminantes Químicos (proyecto 04), Biología Molecular y Toxinas Naturales (proyecto 07), Petición, Revisión y Política de Desarrollo de Aditivos Alimenticios y de Color (proyecto 09), Asistencia Técnica: Alimentos y Cosméticos (proyecto 18), Composición de Alimentos, Normas, Etiquetado y Economía (proyecto 21), Tecnología de Colores y Cosméticos (proyecto 29).
- **Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER):** Tejido Celular Humano y Terapia Génica (proyecto 41), Sangre y Productos de la Sangre (hemoderivados) (proyecto 42), Vacunas y Productos Alergénicos (proyecto 45).
- **Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER):** Evaluación de Nuevos Medicamentos (proyecto 46), Monitoreo de Bio-investigación: Medicamentos de Uso Humano (proyecto 48), Evaluación de Medicamentos Genéricos (proyecto 52), Vigilancia Posterior a la Comercialización (*Post-marketing Surveillance*) y Epidemiología: Medicamentos de Uso Humano (Proyecto 53), Aseguramiento de Calidad de los Medicamentos (Proyecto 56), Publicidad y Etiquetado de Medicamentos de Prescripción (Proyecto 58), Evaluación de medicamentos OTC (Proyecto 61), Fraude en la Salud (*Health Fraud*): Medicamentos de Uso Humano (Proyecto 63).
- **Centro de Medicina Veterinaria CVM):** Evaluación Pre-aprobatoria de medicamentos para animales y aditivos alimentarios (proyecto 68), Monitoreo de Medicamentos, Alimentos y Dispositivos comercializados para animales (Proyecto 71).
- **Centro de Dispositivos y Salud Radiológica (CDRH):** Aseguramiento Post-mercado: Dispositivos (proyecto 81), Cumplimiento: Dispositivos (proyecto 82), Evaluación de Producto: Dispositivos (proyecto 83), Ciencia: Dispositivos (proyecto 84), Autoridad de la ley *Mammography Quality Standards Act* (MQSA) (proyecto 85), Autoridad de la ley *Radiation Control and Health Safety Act* (RCHSA) (proyecto 86).
- **Oficina de Asuntos Regulatorios (ORA):** Actividades de cooperación entre agencias, ICA por sus siglas en Inglés (proyecto 88), General (proyecto 99).
- **Centro de Productos del Tabaco:** Tabaco (proyecto 96).



Se debe tener en cuenta que de acuerdo a las prioridades de sus clientes y un análisis de riesgo, las divisiones DFFI y DDFI emiten su respectivo Programa de Inspecciones indicando el número de organizaciones a las cuales auditará en el año correspondiente y que durante una misma inspección pueden auditarse varias áreas de proyecto, por lo que es importante saber el alcance y áreas que la FDA desea auditar al ingresar a la compañía.

### 4.3.5.2. Notificación de las Auditorías

La FDA puede reservarse el derecho de notificar la fecha de la auditoría a la organización auditada, cuando sí se informan se conocen como *Auditorías Previamente Anunciadas (Pre-Announced Inspection)*. En el caso de las inspecciones de dispositivos médicos es obligatorio realizar la notificación de la auditoría y en forma general, no se considera apropiado pre-anunciar las auditorías a establecimientos de alimentos, bancos de sangre o plasma y algunas inspecciones BIMO, sin embargo, esto se encuentra sujeto al criterio del distrito. El objetivo principal de la ORA al pre-anunciar las auditorías es comunicar al establecimiento el propósito de la auditoría y una idea general de los registros que desee revisar, a fin de asegurar que los registros y el personal adecuados estarán disponible durante la inspección y facilitar el proceso de la misma, no para solicitar una cita para la auditoría. Existen requisitos específicos que los establecimientos deben reunir para que la FDA considere notificarlos previamente a la auditoría, los cuales se muestran a continuación:<sup>37</sup>

- ✓ **Tipo de Auditorías:** Sólo los siguientes tipos son los apropiados: *Pre-market Inspections* (PMA, 510 (k)), Auditorías en el Extranjero y Auditorías del Sistema de Calidad/Buenas Prácticas de Fabricación (QS/GMP) como son las inspecciones de rutina de cada dos años, inspecciones iniciales de nuevas instalaciones o establecimientos recientemente registrados, inspecciones iniciales bajo una nueva administración y/o propietario.
- ✓ **Criterios de Elegibilidad:** Los establecimientos debe cumplir con estas condiciones: 1) Historial de inspección sin violaciones QS/GMP, clasificadas como NAI (*No Action Indicated*) ó VAI (*Voluntary Action Indicated*). En las VAI, las correcciones apropiadas para las condiciones observadas y descritas en la *FDA 483* han sido verificadas en la inspección anterior y no dieron lugar a ninguna acción posterior por parte de la Agencia y 2) Para continuar siendo elegible para la notificación previa de las auditorías, los establecimientos deben tener un historial que indique que en las inspecciones previas se contó con el personal y/o documentos razonablemente disponibles en el momento de la inspección.

En el caso de las auditorías al extranjero, debido a su complejidad, recursos involucrados en su realización y para evitar contratiempos, son generalmente notificadas con anticipación al auditado. Sin embargo, se debe tener en cuenta que si durante las auditorías previas no se cumplen con los criterios anteriores e información solicitada, esto quedará asentado en el reporte de la auditoría y podrá no ser elegido nuevamente para recibir notificación previa a la auditoría.



El mecanismo oficial de la agencia para notificar de una inspección es el envío del documento *FDA 482: Notice of Inspection* (Aviso de Inspección), un ejemplo de este formato se muestra en el **Anexo 2**, a través del cual se dan a conocer las fechas y horarios para la auditoría e información de logística a la organización auditada, la cual no tiene autoridad para negociar esto. El anuncio previo por lo general debe realizarse en no menos de 5 días naturales antes de la inspección. Como ya se ha indicado todas las comunicaciones con la agencia y durante la inspección serán llevadas a cabo en idioma Inglés, por lo que de ser necesario se deberá informar que se contará con el soporte de un intérprete.<sup>38</sup>

### 4.3.5.3. Preparación

Previo a una inspección, los auditores de la FDA analizan y preparan toda la información necesaria para llevar a cabo sus funciones correctamente. Los auditores deben tener una clara comprensión de los objetivos, alcance y tipo de auditoría que se les ha asignado. Como parte de la información puede revisarse el expediente del establecimiento a auditar, licencias reportes de inspecciones previas, reportes de quejas, retiros de producto del mercado (recalls) y incidentes reportados (incluso de seguridad del personal), así como información relacionada con las entradas de importaciones del establecimiento a ser auditado. El propósito de esta revisión es determinar la ubicación del establecimiento y obtener una visión general de sus operaciones y productos, así como una comprensión de su historial de cumplimiento. Antes de iniciar cualquier actividad de inspección los auditores deben familiarizarse con los requisitos de información para la asignación específica, así como con como procedimientos, guías y documentos de referencia para auditar y utilizarlos como sea necesario durante la auditoría.<sup>37</sup>

Cuando se trata de auditorías en el extranjero deberá tenerse en cuenta toda la información relacionada con el viaje como; son las autorizaciones y las advertencias de viaje, formas de la embajada, hojas de información consular y mapas. También deben prepararse itinerarios de inspección y de viaje que incluyan el programa de cada día, las fechas de las inspecciones, los productos que serán cubiertos, información sobre hoteles, transporte proporcionado (si existe), punto de contacto, números de teléfono, sitios web, etc. Algunos de los retos a enfrentar durante la coordinación de los viajes son: plazos cortos para llevar a cabo las inspecciones, múltiples prioridades dentro de los diferentes centros, disponibilidad de los auditores y de las empresas auditadas, diferencia horaria, comunicación e incluso desastres naturales.<sup>39</sup>

### 4.3.5.4. Realización

Las auditorías de la FDA son una evaluación cuidadosa, rigurosa, crítica y oficial de una organización para determinar el cumplimiento a las regulaciones establecidas por la Agencia. Adicional a sus objetivos predefinidos, pueden ser utilizadas en la obtención de pruebas para apoyar una acción legal cuando se han encontrado violaciones o pueden ser dirigidas a la



obtención de información específica sobre nuevas tecnologías, buenas prácticas comerciales o datos para el establecimiento de normas alimentarias u otras regulaciones.

Como ya se ha indicado, tanto el modelo como las actividades de auditoría presentadas en la sección 4.2.6 también son aplicables y se realizan en las auditorías de la FDA, por lo que el flujo de trabajo que en general se sigue se muestra a continuación.

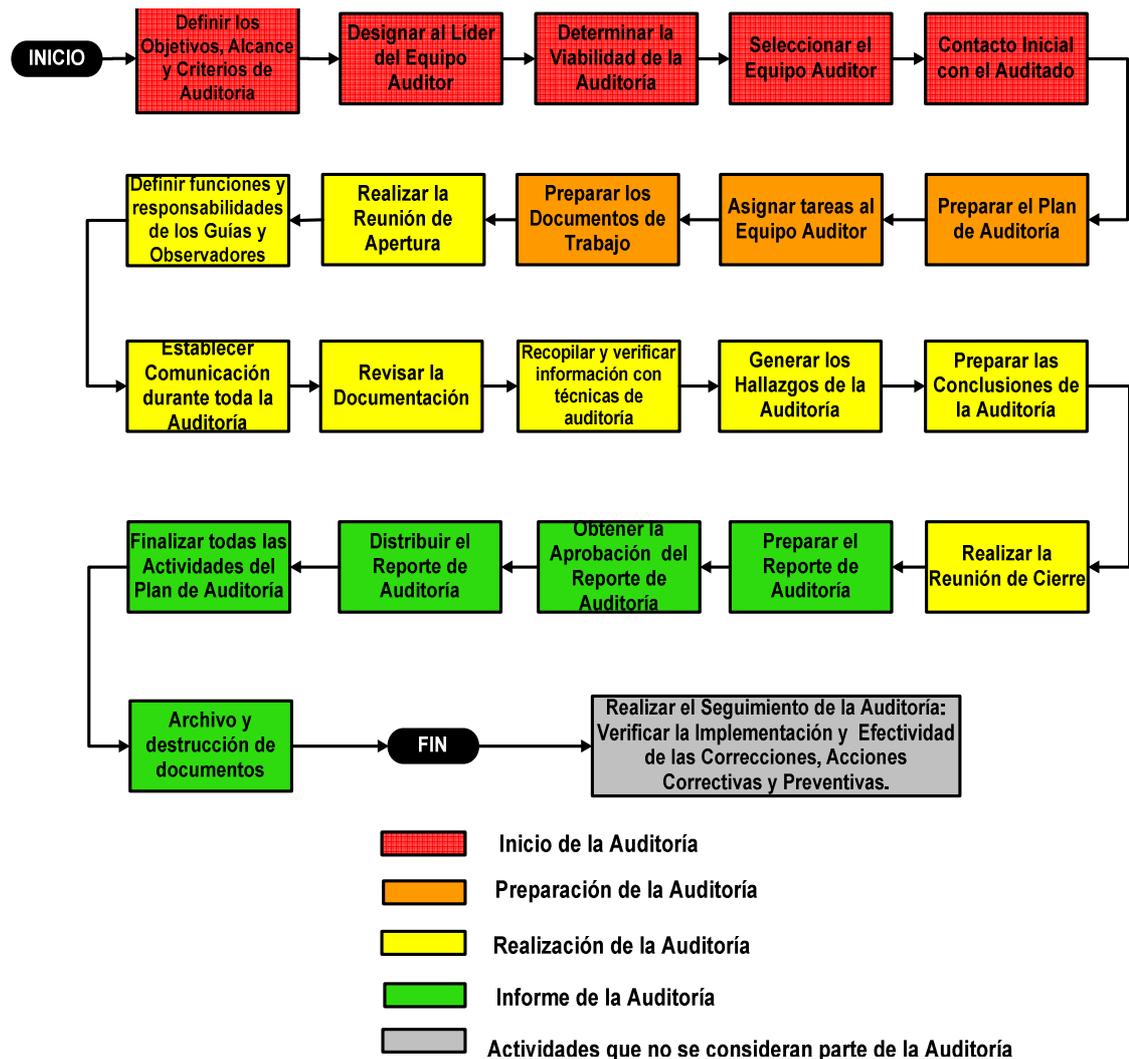


Figura 12. Flujo de Trabajo General de las Actividades Realizadas en una Auditoría.

Es importante enfatizar que en este esquema se resumen las actividades que predominantemente se llevan a cabo en una auditoría, pueden realizarse actividades adicionales e incluso el nivel de detalle y requisitos solicitados puede ser mayor en las diferentes auditorías lo cual depende de factores como el tipo de producto, procesos y la asignación de la auditoría (considerando su tipo, objetivos y alcance). Sin embargo, los auditores siempre se regirán por los principios y modelo general de auditoría.



Se deberá considerar que la duración de las auditorías puede variar dependiendo del alcance de las mismas e incluso la ubicación geográfica, por ejemplo, para las auditorías realizadas en el extranjero los viajes típicamente son programados con una duración de tres a cuatro semanas, dentro de las cuales se realizan inspecciones a diferentes organizaciones de la región, por ejemplo, para productos médicos pueden realizarse en promedio 3 inspecciones mientras que para alimentos pueden ser de 5 a 8 inspecciones.<sup>5</sup> También será fundamental tener disponible la información y personal relacionado con el alcance de la auditoría, ya que esto será indicado en el reporte final e incluso considerado para la notificación de futuras inspección como se mencionó en 4.3.5.2.

### 4.3.5.4.1. Enfoque y Profundidad de la Auditoría

De acuerdo a la asignación recibida será el enfoque y profundidad de la información a revisar durante una auditoría. En enfoque puede ser:<sup>40</sup>

- **Integral**, en el cual se cubrirán todos los aspectos sujetos a la jurisdicción de la FDA en la empresa para determinar su grado cumplimiento.
- **Dirigido**, en este enfoque sólo se cubren áreas específicas conforme se indique en el programa o asignación de la auditoría.

En cuanto a la profundidad y grado de atención dados a las diversas operaciones de una organización, estas dependerán de la información que se desee obtener o las violaciones que se sospeche puedan ser encontradas, pudiendo ser considerados: a) el actual Programa de Cumplimiento, b) la naturaleza de la asignación, c) el conocimiento general de la industria y sus problemas, d) el historial de la empresa auditada y e) las condiciones que se encuentran a medida que progresa la inspección.

Una inspección visual del sitio de fabricación también puede ser útil para establecer la profundidad de la inspección, el aprendizaje acerca de los productos y procesos, la identificación de las fuentes de los registros de fabricación y la identificación de áreas potenciales de preocupación. El tamaño de las instalaciones, el número de empleados, las prácticas de los empleados, las condiciones ambientales dentro y fuera de la planta, las materias primas, los procesos manuales y automatizados, las fuentes de contaminación, el flujo de la fabricación, el método de recolección de datos incluyendo terminales de ordenadores, son algunas de las áreas que se toman en cuenta para determinar la profundidad de la inspección.

### 4.3.5.4.2. Métodos para la Recopilación de Información

A continuación se describen algunos de los métodos que principalmente se utilizan durante las auditorías de la FDA para obtener información de la organización auditada:

- **Revisión Documental.** Toda la información documental será comparada contra los criterios de la auditoría y regulaciones aplicables, considerando incluso los procedimientos establecidos por el auditado, para determinar su cumplimiento. La



documentación a revisar puede incluir: licencias y permisos de funcionamiento, planos de las instalaciones, procedimientos, programas, instrucciones, especificaciones y reportes relacionados con las operaciones y productos indicados en el alcance de la auditoría, también se podrá verificar los resultados de análisis y/o datos crudos, registros realizados en las áreas de fabricación y demostración de la capacitación de los empleados para asegurar su conformidad con los requisitos correspondientes. También se verificará la información proporcionada como retroalimentación por los clientes del auditado, como son los reportes de quejas, otra información proveniente fuentes externas y la calificación de los proveedores del auditado. Es importante considerar que la revisión documental no se limita a documentos previamente emitidos, es decir, los auditores pueden solicitar revisar documentación y registros que se estén generando al momento de realizar las actividades, por ejemplo registros de bitácoras ó documentación de controles en proceso de las áreas de fabricación.

- **Entrevistas.** Las entrevistas son uno de los medios más importantes para recopilar información debido a que al estar cara a cara los auditores pueden evaluar la actitud, el lenguaje corporal, su presentación general y la veracidad de una persona auditada. Es de suma importancia que los auditados sean conscientes de esto al momento de ser entrevistados y respondan siempre con la verdad. Durante las entrevista el auditor puede explicarse la razón por la cual se está llevando a cabo y tomarse notas; pueden iniciarse pidiendo a las personas que describan su trabajo ó solicitando información (preguntas abiertas) ó pueden ser solo para confirmar cierta información (preguntas cerradas, en las cuales respuestas son sí o no), la diferencia entre el tipo de preguntas radica en la especificidad de la información obtenida del entrevistado. Los resultados de la entrevista pueden ser resumidos y revisados con la persona entrevistada. La organización auditada debe tener en cuenta que al recibir una auditoría por parte de la FDA, todo el personal con funciones relacionadas al alcance de la auditoría es susceptible a ser entrevistado, siendo participación y cooperación de gran importancia para la auditoría.
  
- **Observación de las actividades y entorno de trabajo.** Este es uno de los métodos a través del cual se obtiene una gran cantidad de información sobre la organización y su estado de cumplimiento. La realización de un recorrido por las instalaciones permite al auditor familiarizarse con la operación y para planificar la estrategia de inspección, por lo que en general son realizados al inicio de la inspección. Esta inspección visual permite verificar potenciales áreas problemáticas evidentes tales como: limpieza general, estado de funcionamiento de los procesos y equipos, así como las operaciones dependientes de personas. Las inspecciones visuales de las áreas utilizadas para la investigación de fallas, toma de muestras y análisis de productos, re trabajos de producto, productos de devolución y las áreas de cuarentena de productos deben ser inspeccionadas por evidentes problemas potenciales del producto. Dependiendo del producto que se inspecciona, algunos de los equipos de protección generales que un auditor debe tener disponible son de protección visual y auditiva, así como calzado y ropa protectora. Como equipos especializados se pueden mencionar dispositivos de monitoreo de radiación o gas óxido de etileno, lentes de aumento (lupas), cronómetros y dispositivos de control, según sea necesario. Es importante que el auditado indique



los procedimientos establecidos para el acceso a las instalaciones y los lineamientos de seguridad e higiene dentro de las mismas, ya que los auditores de la FDA tienen la obligación de seguirlos. Para algunos sitios de fabricación nacionales y extranjeros, los auditores deberán a ser vacunados antes de la inspección para la protección contra los posibles problemas ambientales tales como la hepatitis, la fiebre amarilla, la malaria y seguirán un plan de seguridad personal.<sup>40</sup>

- **Técnicas de Inspección.** Los procedimientos y técnicas aplicables durante las inspecciones e investigaciones realizadas por la FDA se encuentran descritos en diferentes publicaciones como son el *Investigations Operations Manual (IMO)*, *Compliance Program Guidance Manual (CPGM)* y varias guías de inspección. Dentro de las técnicas que pueden ser aplicables en la mayoría de áreas y operaciones se encuentran: a) La Inspección a Contraluz que se conoce en inglés como *Candling*, como su nombre lo indica consiste examinar algo sosteniéndolo entre el ojo y la luz, esta técnica puede aplicarse tanto en la revisión de documentos para detectar el uso de líquidos correctores ó sobre-escrituras, como para verificar la contaminantes en diversos productos (por ejemplo precipitados, hongos y microorganismos en medicamentos, dispositivos y botellas de aguas, ó crecimientos y coágulos de sangre en huevos); b) Revisión de Etiquetas, esto permite verificar que se cumplen todos los requisitos de etiquetado establecidos en las regulaciones y c) Pruebas de campo, que pueden ser realizadas a cualquier producto en cualquier lugar y que permiten determinar si el producto cumple con las regulaciones de la FDA. En los casos en los que las pruebas revelan algún incumplimiento o violación, los inspectores pueden tomar muestras de lote y proceder conforme indiquen los lineamientos correspondientes.<sup>40</sup>

### 4.3.5.4.3. Desarrollo de Evidencias

Como resultado de la aplicación de diversas técnicas y procedimientos, durante la auditoría se generan las evidencias sobre el cumplimiento a los requisitos regulatorios exigidos por la FDA. A continuación se citan algunos de los métodos a través de los que más comúnmente se documentan las evidencias obtenidas durante el desarrollo de la auditoría, la información detallada respecto a esto puede ser consultada en publicaciones de la FDA como son el IMO, procedimientos y guías de inspección. Cabe señalar que en la mayoría de los casos, no será solicitada la autorización del auditado para obtener estas evidencias ya que se consideran legalmente como parte de la auditoría.

- ◆ **Fotografías.** Las fotografías son una de las formas más eficaces y útiles como pruebas durante una inspección. Debido a que uno de los aspectos más críticos de las fotografías o cintas de vídeo es la capacidad de la Agencia para garantizar la autenticidad de las condiciones en las que éstas fueron tomadas, los auditores de la FDA cuentan con entrenamiento para verificar la información de las fotografías e incluso la cadena de custodia de las mismas. Algunos ejemplos de situaciones en las que pueden tomarse fotografías son: como evidencia de roedores o insectos y/o falta de mantenimiento en instalaciones, condiciones de almacenamiento y presencia de contaminación de materias primas y productos terminados, prácticas de los empleados



que contribuyen a la contaminación o condiciones infractoras, contaminantes en sistemas de agua purificada, evidencia de registros de fabricación ó de control y documentación que muestren errores, sustituciones o correcciones que no cumplan con los procedimientos y protocolos establecidos.<sup>41</sup>

- ◆ **Grabaciones de audio y Videograbaciones.** Pueden ser utilizados durante entrevistas o en casos similares a los anteriormente descritos para fotografías. Cuando se toman estos tipos de grabaciones se tienen precauciones que permiten mantener su integridad como son su almacenamiento en sobres *FDA-525* y también se tiene una cadena de custodia, así como lineamientos específicos que los auditores deben seguir para el almacenamiento o transferencia de las videograbaciones digitales a otros medios tales como CD-R, DVD-R ó dispositivos de almacenamiento.<sup>40</sup>
- ◆ **Toma de Muestras.** Las muestras de materias primas o productos terminados obtenidos durante las inspecciones proporcionan información necesaria para establecer vías de contaminación y permiten confirmar sospechas sobre incumplimientos en los productos ó procesos. Las muestras oficiales también son una base para emprender una acción administrativa o legal por parte de la FDA. Una muestra, para ser útil y considerada oficial debe: a) Estar acompañada por los registros que establezcan la Jurisdicción Federal y la identificación de las personas que tengan conocimiento del movimiento del lote y la custodia de los registros, b) Ser representativa del lote del que se recolectó, c) Al ser una muestra física, debe ser lo suficientemente grande como para permitir el examen de laboratorio adecuado y proveer una porción de reserva (702 (b) Reserve portion) cuando sea necesario y c) Ser manejada, identificada y sellada de tal manera que se mantenga su integridad. También pueden tomarse muestras documentales (DOC) en los casos en que no es práctico recoger una muestra física real (por ejemplo, muy grandes, costosas, complejas o dispositivos instalados en forma permanente), cuando artículo ya no está disponible, hay poca necesidad de análisis de laboratorio ó cuando una sola pieza de soporte de vida de un equipo debe permanecer en servicio de emergencia hasta que un reemplazo sea disponible, este tipo de muestras también cumplen requisitos similares a los de una muestra de física. Posterior a la entrega de una forma *FDA 482 Notice of Inspection*, a fin de recoger una muestra los auditores deberán siempre emitir una forma *FDA 472 Carriers Receipt for Samples* ó *FDA 484 Receipt for Samples*, esta última siempre se deberá emitir en los casos en los que se reciben muestras de medicamentos de prescripción, incluyendo estupefacientes y sustancias controladas. Como regla general, para muestras documentales no se emiten *FDA 484*.<sup>42</sup>

### 4.3.5.5. Conclusiones y Decisiones del Reporte de la Auditoría

Una vez que la auditoría ha concluido, los auditores deberán emitir el reporte de la auditoría mejor conocido como *EIR*, por sus siglas en inglés de *Establishment Inspection Report*.



Como se ha indicado anteriormente, debido a que el idioma Inglés es el oficial para los Estados Unidos, es requisito obligatorio que se emita en tal idioma el reporte de la auditoría. Los siguientes son ejemplos de la documentación que compone un *EIR*: copias de los documentos que la FDA emitió durante la inspección (*FDA 482*, *FDA 483* y *FDA 484*); informe narrativo del investigador; copia de la asignación (si está disponible); anexos y/o cualquier otro material adicional adjunto y referido en el informe narrativo, así como la original lista de verificación utilizada durante la auditoría (de aplicar). El *EIR* original firmado es archivado en la oficina del distrito o en el caso de las inspecciones extranjeras en la oficina correspondiente de la sede del Centro.<sup>43</sup> Los *EIRs* nacionales y extranjeros de todos los programas son clasificados a fin de reflejar el estado de cumplimiento en el momento de la inspección. La clasificación indica la *Conclusión de la Inspección*, la *Decisión del Distrito* y las acciones recomendadas, administrativas ó judiciales, según sea el caso. En general estos reportes son sometidos a clasificación final en un plazo no mayor a 30 días laborales, cuando no son requeridas acciones adicionales por parte del auditado, los Distritos cuentan con tiempos específicos para indicar la *Decisión Final*.<sup>44</sup>

La ***Conclusión de la Inspección*** indica si se encontraron o no condiciones y/o prácticas objetables durante la auditoría y la evaluación de su importancia relativa por parte de la administración local de IB (*Investigations Branch*). A continuación se indican las definiciones de las conclusiones:<sup>44</sup>

Conclusión	Definición
<b>No Acción Indicada (NAI, No Action Indicated)</b>	No fueron encontradas condiciones o prácticas objetables durante la inspección (o la importancia de las condiciones inaceptables documentadas no justifica acciones adicionales de la FDA).
<b>Corrección indicada (CI, Correction Indicated)</b>	Fueron encontradas condiciones y prácticas inaceptables durante la inspección, por las cuales el establecimiento no cumplió con los requisitos, ya sea regulatorios o administrativos. Una conclusión CI debe hacerse sólo si se ha emitido una <i>FDA-483</i> , a menos que las únicas observaciones significativas no sean reportables según lo especificado en el IOM 5.2.3.3. La corrección puede lograrse mediante acciones voluntarias de la empresa o acciones de la FDA.
<b>Referido al Centro (RTC, Referred to Center)</b>	RTC es una conclusión temporal en proceso que demuestra que el <i>EIR</i> debe ser referido a un Centro autorizado para la <i>Decisión Final</i> en la <i>Conclusión de Inspección y Decisión del Distrito</i> . Esta conclusión sólo debe usarse cuando no existe una política vigente con respecto a las condiciones inaceptables observadas ó existen problemas técnicos significativos que requieren la revisión y la decisión del Centro. Una clasificación de RTC debe hacerse sólo si se ha emitido una <i>FDA-483</i> , a menos que las únicas observaciones significativas no sean reportables según lo especificado en el IOM 5.2.3.3.

Tabla 6. Clasificación de las Conclusiones de la Inspección indicadas en el *EIR*.



**Decisión del Distrito** representa la acción que el distrito tomará o recomendará después de considerar los hallazgos de la auditoría, los eventos que ocurrieron después de los hallazgos y la política de la Agencia. El personal de Investigación y Cumplimiento son responsables de asignar la decisión del Distrito de EIR. Las decisiones del distrito pueden ser las siguientes, según corresponda:

Tipo de Decisión	Definición
<b>Ninguna Acción Indicada (NAI, No Action Indicated)</b>	No se encontraron condiciones o prácticas inaceptables durante la inspección (o la importancia de las condiciones inaceptables documentadas no justifica la adopción de acciones adicionales).
<b>Acción Voluntaria Indicado (VAI, Voluntary Action Indicated)</b>	Fueron encontradas y documentadas condiciones objetables, pero el Distrito y/o Centro no está preparado para tomar o recomendar alguna acción regulatoria. El distrito puede usar una carta de título, la reunión de normativas o de otro tipo de comunicación con las personas responsables para informar al establecimiento de los hallazgos que deben ser corregidos. Una respuesta escrita por el establecimiento puede ser una opción, pero no es necesaria. Cualquier acción correctiva se deja al establecimiento de forma voluntaria. Los <i>Recalls</i> iniciados por el establecimiento se clasifican como VAI, si el Distrito no está preparado para tomar o recomendar cualquier acción regulatoria con base en los factores causantes del <i>Recall</i> . Una clasificación VAI debe hacerse sólo si se ha emitido una <i>FDA-483</i> , a menos que las únicas observaciones significativas no sean reportables según lo especificado en el IOM 5.2.3.3 y sólo cuando la <i>Conclusión de la Inspección</i> es CI.
<b>Acción Oficial Indicada (OAI, Official Action Indicated)</b>	Fueron encontradas condiciones objetables y debe ser recomendada alguna acción regulatoria. Incluye los <i>Recalls</i> voluntarios donde el distrito ha decidido que las condiciones justifican algún tipo de acción regulatoria. Por lo general, una clasificación OAI debe hacerse sólo si se ha emitido una <i>FDA-483</i> y la evidencia documentada apoya las acciones recomendadas (a menos que las únicas observaciones significativas no sean reportables según lo especificado en el IOM 5.2.3.3 ó en los asuntos a que se refiere a la OCI, <i>Office of Criminal Investigations</i> ). Solo se puede hacer la clasificación OAI cuando la <i>Conclusión de la Inspección</i> es CI.
<b>Referida al Estado (RTS, Referred to State)</b>	La decisión se remite a un Estado u otra oficina local ó federal. Esta clasificación puede ser utilizada solamente cuando no hay ninguna jurisdicción federal sobre la aparente violación en cuestión o si se determina que la acción del Estado es el método más eficaz para obtener el cumplimiento del establecimiento con las Leyes Federales, Regulaciones o



Tipo de Decisión	Definición
	Requisitos Administrativos. La clasificación RTS se puede hacer solamente si la <i>Conclusión de la Inspección</i> es el CI.
<b>Referida al Centro (RTC, <i>Referred to Center</i>)</b>	Este tipo de <i>Decisión del Distrito</i> sólo se puede utilizar cuando las condiciones objetables o violaciones aparentes señaladas constituyen un área de cumplimiento para la cual no se ha establecido una política clara o existen problemas técnicos significativos que requieren la revisión y la decisión del Centro. Una clasificación RTC debe hacerse sólo si se ha emitido una <i>FDA-483</i> , a menos que las únicas observaciones significativas no sean reportables según lo especificado en el IOM 5.2.3.3 y está presente la evidencia documentada para ayudar en la decisión del Centro. La clasificación RTC se puede hacer solamente si la <i>Conclusión de la Inspección</i> es o bien CI o RTC.

Tabla 7 Tipos de Decisiones de Distrito de la Inspección indicadas en el EIR.

En los casos en los cuales la FDA debe aplicar alguna Acción Regulatoria, la organización auditada deberá proporcionar evidencia de la implementación de dichas acciones a la Agencia, para poder recibir su respectiva copia del EIR.

A continuación se enlistan algunas de las Acciones Regulatorias (recomendaciones, administrativas o judiciales) que la FDA puede aplicar, según corresponda:<sup>44</sup>

- ✓ Acción de la Solicitud (por ejemplo: recomendación para la Negación de la Solicitud Pendiente ó la Revocación de la Solicitud Aprobada (NADA, ANDA, etc.) y Prohibición).
- ✓ Certificación de Retención o Revocación.
- ✓ Citación.
- ✓ Multa Civil.
- ✓ Demanda para Destrucción u otra Disposición.
- ✓ Descalificación.
- ✓ Permiso de Emergencia de Rechazados (*Emergency Permit Disapproved*).
- ✓ Mandato (Injunction).
- ✓ Acción de Licencia: por ejemplo, negación, suspensión o revocación; aviso de intención de revocar la licencia (para productos biológicos).
- ✓ Prosecución.
- ✓ Listado Provisional.
- ✓ Retiro de Producto del Mercado (*Recall*, iniciado por la FDA).
- ✓ Eliminar de la Lista de Exportadores.
- ✓ Decomiso / Detención (*Seizure/Detention*).
- ✓ Uso Prohibido (*Use Prohibited*).
- ✓ Carta de advertencia (*Warning Letter*).



### 4.3.5.6. FDA 483

Una forma *FDA 483 Inspectional Observations* (Observaciones de Inspección) es un documento que se emite cuando un inspector ha observado condiciones que a su juicio pueden constituir violaciones de la Ley *Food Drug and Cosmetic (FD&C) Act* y leyes relacionadas (por ejemplo, condiciones o prácticas observadas pueden indicar que cualquier alimento, medicamento, dispositivo ó cosmético ha sido adulterado o está siendo preparando, envasado o mantenido bajo condiciones en donde puede llegar a ser adulterado o considerado dañino para la salud). Los investigadores de la FDA están entrenados para asegurar que cada observación indicada en la forma de la *FDA 483* es clara, específica y relevante. El propósito de una *FDA 483* es notificar a la organización auditada las condiciones objetables encontradas, por lo que se presenta al personal directivo de la empresa al terminar la auditoría, cada observación es leída y discutida para garantizar que haya una comprensión completa de las mismas.

La *FDA 483* no pretende ser una lista detallada de cada posible desviación de la ley y regulación. Puede haber otras condiciones objetables que existen en la empresa que no son citadas en la forma *FDA 483*. Los investigadores de la FDA tienen la instrucción de registrar todas las condiciones observadas durante el curso la inspección y discutir todas las observaciones con la dirección del establecimiento cuando menos al concluir la auditoría (la revisión de las observaciones también puede realizarse a diario al final de cada día). Los principios generales que se deben seguir al emitir una forma *FDA 483* son los siguientes:<sup>37</sup>

- 1) Las observaciones que son listadas deben ser significativas y correlacionar con los productos o procesos que son inspeccionados.
- 2) Las observaciones de importancia cuestionable no deben incluirse en la *FDA-483*, pero se discutirán con la gerencia de la empresa con el objetivo de comunicar cómo los problemas no corregidos pueden convertirse en una violación. Esta discusión se detallará en el EIR.

Todas las formas *FDA 483s* debe tener las siguientes características para ser consideradas documentos útiles y creíbles:<sup>55</sup>

- Cada observación debe ser clara y específica.
- Cada una debe ser significativa. La longitud no necesariamente es sinónimo de importancia.
- Las observaciones no deben ser repetitivas.
- Las observaciones se deben clasificar en orden de importancia.
- Todas las copias de la *FDA-483* debe ser legibles.

Si una observación hecha durante una inspección previa no se ha corregido o es una observación recurrente, esto también se indicará en la *FDA 483*. La FDA exhorta a las empresas a responder a la *FDA 483* por escrito con su plan de acción y luego implementar dicho plan con prontitud. Las empresas son responsables de tomar medidas correctivas para hacer frente a las condiciones citadas objetables y cualquier condición objetable relacionada que no esté citada y que pueda existir. De ser requerido, los auditores pueden instruir al auditado sobre cómo dar respuesta a las observaciones. Las implicaciones de una forma *FDA 483*, dependerán de cada



organización auditada ya que la Agencia toma en consideración la información indicada en el EIR, todas las pruebas o la documentación recopilada en el sitio y las respuestas realizadas por tal empresa para determinar si son requeridas acciones adicionales a fin de proteger la salud pública.<sup>45</sup>

La FDA publica la información de las *FDA 483* emitidas por año fiscal a través hojas de datos, en las cuales se indica el número total de 483s e inspecciones y también se muestran las observaciones en forma desglosada por producto o área del Programa, que pueden ser: Productos Biológicos, Alimentos (incluye suplementos dietéticos), Medicamentos de Uso Humano, Medicamentos Veterinarios, Dispositivos, Monitoreo Bioinvestigación, Tejido Humano para Trasplantes, Requisitos Especiales, Salud Radiológica, Partes 1240 y 1250. Cabe señalar que en las hojas de datos no se listan en forma detallada todas las observaciones de las auditorías realizadas por la Agencia y sus representantes, sólo se incluyen aquellas que se han descrito en una forma *FDA 483* y el número de veces que estas han sido citadas por año fiscal. Tales bases de datos son dinámicas, se actualizan en forma regular y periódica ya que el estado de cumplimiento de una empresa puede cambiar. Adicionalmente, se debe considerar que los reportes de inspección son puestos a disposición del público bajo una solicitud conforme a lo indicado en la ley *Freedom of Information Act (FOIA)*.<sup>46</sup>

Derivado de una forma *FDA* se pueden establecer recomendaciones, acciones administrativas o judiciales, acorde con esto los tiempos para su implementación pueden ser en forma inmediata ó los periodos de tiempo acordados entre la Agencia y la organización auditada. Se debe tener en cuenta que la FDA puede verificar la implementación de las acciones a través de la recepción de evidencia por parte del auditado, muestreo y exámenes de los productos en los puertos de entrada, así como durante las siguientes inspecciones de rutina o seguimiento. Más información al respecto puede ser consultada en el Manual de Procedimientos Regulatorios (*Regulatory Procedures Manual*) del FDA. En el **Anexo 3** se muestra un ejemplo de una forma *FDA 483*, considerar que tal formato puede modificarse durante las revisiones y actualizaciones que la Agencia realiza, por lo que se recomienda al lector consultar esta información directamente en el sitio web oficial de la FDA y el *Investigations Operations Manual (IOM)* vigente.

### 4.3.5.7. Proceso General de Auditoría vs Auditorías FDA

Durante las Auditorías de la FDA se realizan las mismas actividades descritas para el proceso general de auditoría (ver sección 4.2.6). En el siguiente cuadro comparativo se muestran las similitudes y requisitos específicos del modelo general y las auditorías de la FDA en sus diferentes etapas.



Etapa de la Auditoría	Proceso General de Auditoría	Proceso de Auditoría de la FDA
<b>Inicio</b>	<p>Los Objetivos son definidos por el Cliente de la Auditoría. El Alcance y los Criterios de Auditoría se deben definir entre el Cliente de la Auditoría y el Auditor Líder.</p> <p>El departamento o personal con la responsabilidad de gestionar el programa de auditoría deben designar un líder del equipo auditor para cada auditoría específica. Se puede seleccionar un equipo auditor y expertos técnicos para la auditoría.</p> <p>El auditor líder ó personal del Departamento responsable del Programa de Auditoría establecen contacto inicial con el auditado, indicando entre otras cosas el alcance, las fechas y la duración propuestas para la Auditoría.</p>	<p>Los clientes de la Auditoría que pueden ser los diferentes centros, distritos u oficinas que conforman la FDA o el gobierno de los Estados Unidos, los cuales establecen los Objetivos de las auditorías, mientras que el Alcance y los Criterios se definen por la DDFI ó DFFI.</p> <p>La designación del Auditor Líder es realizada por el DDFI ó DFFI, según corresponda. Se puede seleccionar un equipo auditor y expertos técnicos para la auditoría.</p> <p>La división correspondiente de la FDA contacta al auditado dándole a conocer el alcance, las fechas y la duración propuestas para la Auditoría. Se emite una <i>Forma FDA 482: Notice of Inspection</i> (Aviso de Inspección).</p>
<b>Preparación</b>	<p>Se prepara un plan de auditoría que incluye: los objetivos, alcance y criterios de la auditoría, fechas, lugares, horarios y duración estimada de la realización de la auditoría, las funciones y responsabilidades de los miembros del equipo auditor y de los acompañantes; la asignación de los recursos necesarios a las áreas críticas de la auditoría.</p> <p>Cuando sea apropiado puede integrarse al plan información de logística (viajes, recursos disponibles, etc.), el idioma de trabajo y del informe de la auditoría (cuando sea diferente del idioma del auditor y/o del auditado) y asuntos relacionados con la confidencialidad de la auditoría.</p> <p>Los miembros del equipo auditor deben revisar información pertinente a las tareas asignadas y preparar los documentos de trabajo que sean necesarios como referencia y registro del desarrollo de la auditoría. Tales</p>	<p>Se preparan itinerarios de inspección y de viaje que incluyan el programa de cada día, las fechas de las inspecciones, los productos que serán cubiertos, información sobre hoteles, transporte, punto de contacto, números de teléfono, sitios web, etc. Cuando aplique también se programarán las funciones y responsabilidades de los miembros del equipo auditor y de los acompañantes.</p> <p>Cuando se trata de auditorías en el extranjero deberá tenerse en cuenta toda la información relacionada con el viaje.</p> <p>Se realiza una revisión previa de los objetivos, alcance y tipo de auditoría asignada, como son los reportes de inspecciones previas, reportes de quejas, retiros de producto del mercado (recalls) y incidentes reportados (incluso de seguridad del personal), así como información relacionada con las entradas de importaciones del establecimiento a ser auditado. Los auditores de la FDA deben preparar documentación y</p>



Etapa de la Auditoría	Proceso General de Auditoría	Proceso de Auditoría de la FDA
	documentos de trabajo pueden incluir: listas de verificación, planes de muestreo de auditoría, formularios para registrar información.	materiales pueden llegar a utilizar durante la auditoría (por ejemplo; listas de verificación, formatos FDA 483, equipos y materiales para la recolección de muestras en campo, etc.)
<b>Realización</b>	<p>Se realiza una Reunión de Apertura, se da a conocer a la organización auditada las funciones y responsabilidades del equipo auditor, los guías y observadores. Se establecen los canales de comunicación durante toda la Auditoría y el auditor líder procurará informar en forma continua el progreso de la auditoría, retroalimentación sobre las observaciones realizadas y aclaraciones al respecto.</p> <p>La documentación, procesos y productos a revisar así como la profundidad de la auditoría dependerán de los Objetivos y Alcance de la misma.</p> <p>La documentación, procesos y productos a revisar así como la profundidad de la auditoría dependerán de los Objetivos y Alcance de la misma.</p> <p>Se aplican diferentes técnicas de auditoría dentro de las cuales se encuentran: la revisión documental, realización de entrevistas y la observación de las actividades y entorno de trabajo. Se podrán tomar muestras durante la inspección.</p> <p>Se realiza la Reunión de Cierre al concluir la auditoría y se darán a conocer los hallazgos de la auditoría, cualquier opinión divergente relativa a los hallazgos de la auditoría y/o a las conclusiones entre el equipo auditor y el auditado deben discutirse y resolverse, de ser posible. Si no se resolvieran, las dos opiniones deben registrarse en el reporte.</p>	<p>Se realiza una Reunión de Apertura, se da a conocer a la organización auditada las funciones y responsabilidades del equipo auditor, los guías y observadores. Se establecen los canales de comunicación durante toda la Auditoría y el auditor líder procurará informar en forma continua el progreso de la auditoría, retroalimentación sobre las observaciones realizadas y aclaraciones al respecto. Dependiendo de la duración de la auditoría pueden realizarse reuniones entre el auditor y la organización auditada al final de cada día para revisar los hallazgos encontrados.</p> <p>La documentación, procesos y productos a revisar así como la profundidad de la auditoría dependerán de los Objetivos y Alcance de la misma.</p> <p>La documentación, procesos y productos a revisar así como la profundidad de la auditoría dependerán de los Objetivos y Alcance de la misma. Se aplican diferentes técnicas de auditoría dentro de las cuales se encuentran: la revisión documental, realización de entrevistas y la observación de las actividades y entorno de trabajo. Se podrán tomar muestras durante la inspección, en este caso se deberán emitir las formas <i>FDA 484</i> y <i>FDA 457</i> según corresponda.</p> <p>Se realiza la Reunión de Cierre al concluir la auditoría y se darán a conocer los hallazgos de la auditoría, cualquier opinión divergente relativa a los hallazgos de la auditoría y/o a las conclusiones entre el equipo auditor y el auditado</p>



Etapa de la Auditoría	Proceso General de Auditoría	Proceso de Auditoría de la FDA
		deben discutirse y resolverse, de ser posible. Si no se resolvieran, las dos opiniones deben registrarse en el EIR. De ser aplicable, el auditor deberá emitir la forma <i>FDA 483</i> y acordar el tiempo para recibir respuesta formal por escrito, acciones requeridas y fechas para el envío de las evidencias correspondientes.
<b>Informe</b>	<p>El auditor líder elabora el reporte de la auditoría, dentro de la información que incluye se encuentran: copias de los documentos que la FDA emitió durante la inspección (<i>FDA 482</i>, <i>FDA 483</i> y <i>FDA 484</i>); informe narrativo del investigador (que detalla las actividades realizadas, opiniones divergentes y las dificultades encontradas); copia de la asignación (si está disponible); anexos y/o cualquier otro material adicional adjunto y referido en el informe narrativo, así como la original lista de verificación utilizada durante la auditoría (de aplicar). De existir observaciones, estas se listan en el reporte conforme su importancia.</p> <p>Las conclusiones de la auditoría y las acciones requeridas, son revisadas por las autoridades indicadas en los procedimientos de auditoría (puede incluir la gerencias de Calidad, la alta dirección y el cliente de la auditoría. El reporte original es firmado y archivado por la organización que llevo a cabo la auditoría. Se distribuye una copia original del reporte al establecimiento auditado.</p> <p>La FDA cuenta con procedimientos establecidos para el transporte, almacenamiento, archivo y destrucción de cualquier información relacionada con la auditoría. También se cuenta con lineamientos para la protección de la información confidencial de los auditados.</p> <p>Los documentos pertenecientes a la</p>	<p>El reporte de la auditoría se conoce como EIR (<i>Establishment Inspection Report</i>) y es elaborado por el auditor líder, dentro de la información que incluye se encuentran: copias de los documentos que la FDA emitió durante la inspección (<i>FDA 482</i>, <i>FDA 483</i> y <i>FDA 484</i>); informe narrativo del investigador (que detalla las actividades realizadas, opiniones divergentes y las dificultades encontradas) ; copia de la asignación (si está disponible); anexos y/o cualquier otro material adicional adjunto y referido en el informe narrativo, así como la original lista de verificación utilizada durante la auditoría (de aplicar). De existir observaciones, estas se listan en orden de importancia en las formas <i>FDA 483</i>.</p> <p>El reporte requiere de la clasificación de la <i>Conclusión de la Inspección</i>, la <i>Decisión del Distrito</i> y las acciones recomendadas, administrativas ó judiciales, según sea el caso, para lo cual es revisado por los Distritos correspondientes. El EIR original firmado es archivado en la oficina del distrito o en el caso de las inspecciones extranjeras en la oficina correspondiente de la sede del Centro. Se distribuye una copia original del reporte al establecimiento auditado.</p> <p>La FDA cuenta con procedimientos establecidos para el transporte, almacenamiento, archivo y destrucción de cualquier información relacionada con la auditoría. Aun cuando los reportes de inspección se encuentran bajo la ley</p>



Etapa de la Auditoría	Proceso General de Auditoría	Proceso de Auditoría de la FDA
	<p>auditoría deben conservarse o destruirse de común acuerdo entre las partes participantes y bajo los procedimientos de auditoría y los requisitos legales, regulatorios y contractuales aplicables.</p> <p>Salvo que sea requerido por ley, el equipo auditor y los responsables de la gestión del programa de auditoría no deben revelar el contenido de los documentos, cualquier otra información obtenida durante la auditoría, ni el informe de la auditoría a ninguna otra parte sin la aprobación explícita del cliente de la auditoría y, cuando sea apropiado, la del auditado. Si se requiere revelar el contenido de un documento de la auditoría, el cliente de la auditoría y el auditado deben ser informados tan pronto como sea posible.</p>	<p><i>Freedom of Information Act</i>, la Agencia cuenta con lineamientos para garantizar la protección de la información confidencial de los auditados.</p>
<p><b>Seguimiento de la Auditoría</b></p>	<p>El seguimiento de la Auditoría es una actividad que no se considera parte de las actividades de auditoría. Cuando se tienen la necesidad de acciones correctivas, preventivas, o de mejora, estas son generalmente son decididas y emprendidas por el auditado en un intervalo de tiempo acordado con el Auditor líder. Debe verificarse la implementación de las acciones y su efectividad, para lo cual puede solicitarse al auditado el envío de evidencias y también pueden verificarse durante una auditoría posterior. De no cumplirse las acciones podrán emitirse sanciones al auditado.</p>	<p>El seguimiento de la Auditoría es una actividad que no se considera parte de las actividades de auditoría. Cuando se tienen la necesidad de acciones administrativas, judiciales o recomendaciones, estas son generalmente son decididas y emprendidas por el auditado en un intervalo de tiempo acordado con el Auditor líder. Existen tiempos de respuesta establecidos que deben cumplirse por parte del establecimiento. Debe verificarse la implementación de las acciones y su efectividad, para lo cual puede solicitarse al auditado el envío de evidencias y también pueden verificarse durante una auditoría posterior (de rutina o seguimiento). Cuando las respuestas no son adecuadas a las observaciones descritas en una FDA 483, no se cumplen los tiempos para la respuesta ó implementación de las acciones, la FDA puede emitir <i>Warning Letters</i> e imponer sanciones al auditado.</p>

Tabla 8. Comparativo del Proceso de Auditoría General y de Auditoría de la FDA.



Se observan como principales diferencias los nombres de los documentos que se emiten en cada una de las etapas y los procedimientos específicos de auditoría de la Agencia, pero principalmente el marco regulatorio y los criterios de la Auditoría que la FDA aplica. Por lo anterior puede concluirse que vistas como proceso general, las actividades realizadas en una auditoría general y las realizadas por parte de la FDA son las mismas.

### 4.4. Aspectos Fundamentales de las Auditorías de la FDA

En el presente capítulo se describen los elementos que típicamente son revisados durante una auditoría de la FDA, su análisis y comprensión son necesarios para garantizar el éxito al recibir una auditoría por esta agencia. Se incluyen aspectos generales y requisitos específicos para la industria farmacéutica, algunos de los cuales guardan una estrecha relación con modelos de Sistema de Gestión de la Calidad actuales y también pueden ser aplicados en diferentes sectores industriales, con lo que se obtendrá un panorama general de la información que puede ser solicitada durante una auditoría de la FDA.

#### 4.4.1. Marco Regulatorio

Debido a que el principio básico de cualquier auditoría consiste en la comparación de información y evidencia obtenida contra los criterios de la auditoría, la comprensión de dichos criterios dentro de la organización auditada es fundamental para garantizar el cumplimiento a todos los requisitos que serán solicitados por la FDA y tener una comunicación eficaz durante la auditoría mediante el uso adecuado de la terminología y conceptos. Los títulos de las leyes y documentos regulatorios de esta sección, se mostrarán en idioma Inglés a fin de que el lector pueda identificar las publicaciones y evitar confusiones debidas a su traducción al idioma Español.

Se ha mencionado anteriormente la Ley de Alimentos y Medicamentos de 1906, fue la primera de más de 200 leyes que constituyen una de las redes más amplias y eficaces del mundo en materia de salud pública y protección al consumidor. La Ley Federal *Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)* es ampliamente citada como la principal legislación que rige las actividades de la FDA, sin embargo, también se encuentran relacionadas con la Agencia las siguientes: *Smoking Prevention and Tobacco Control Act, FDA Food Safety Modernization Act, Federal Meat Inspection Act, Federal Trade Commission Act, Filled Milk Act, Import Milk Act, Public Health Service Act, Trademark Act of 1946, Reorganization Plan 1 of 1953, Poultry Products Inspection Act, Fair Packaging and Labeling Act, National Environmental Policy Act of 1969, Controlled Substances Act, Controlled Substances Import and Export Act, Egg Products Inspection Act, Lead-Based Paint Poisoning Prevention Act, Federal Advisory Committee Act, Government in the Sunshine Act, Federal Anti-Tampering Act, Sanitary Food Transportation Act, Mammography Quality Standards Act (MQSA), Bioterrorism Act of 2002, Project BioShield Act of 2004* y las regulaciones vigentes de sustancias controladas, por mencionar algunas.<sup>47</sup> Para la aplicación de estas leyes son emitidos reglamentos que se publican en el CFR.

El *Código de Regulaciones Federales (CFR)* es la codificación de las normas generales y permanentes publicadas por los departamentos y agencias del Gobierno Federal, este se



publica en el *Registro Federal* por la Oficina del Registro Federal, una agencia de la Administración Nacional de Archivos y Registros (NARA, por sus siglas en Inglés). Se divide en 50 títulos que representan amplias áreas sujetas a la regulación federal, los cuales contienen uno o más volúmenes individuales, que se actualizan una vez cada año calendario, sobre una base escalonada con el siguiente ciclo de actualización anual: los títulos de 1-16 se revisan a partir del 1 de Enero; títulos de 17-27 se revisan a partir del 1 de Abril; títulos de 28-41 se revisan el 1 de Julio y se revisan los títulos de 42-50 a partir del 1 de Octubre. Cada título se divide en capítulos, los cuales por lo general llevan el nombre de la agencia emisora y estos a su vez se subdividen en partes que cubren áreas específicas de regulación. Las partes grandes se pueden subdividir en subpartes. Todas las piezas están organizadas en secciones y la mayoría de las citas del CFR se refieren a los materiales a nivel de sección. El título 21 del CFR rige los alimentos y medicamentos dentro de los Estados Unidos, para la FDA, DEA y ONDCP. Lo indicado en estas regulaciones será el marco bajo el cual se establezcan los criterios de la Auditoría.<sup>48</sup>

### 4.4.2. Documentos de Referencia

Adicional a las legislaciones anteriormente indicadas, dentro de una inspección en el extranjero los auditores consideran diferentes fuentes y documentos de referencia, a continuación se indican algunos ejemplos.

#### 4.4.2.1. Programas de Cumplimiento

Los Programas de Cumplimiento proporcionan instrucciones para el personal de la FDA sobre cómo conducir las actividades para evaluar el cumplimiento de la industria con la *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* y otras leyes administradas por la FDA. Dichos programas se encuentran organizados en las siguientes áreas:<sup>49</sup>

- Productos Biológicos (CBER)
- Monitoreo de Bioinvestigaciones (BIMO)
- Dispositivos/Salud Radiológica (CDHR)
- Medicamentos (CDER)
- Medicamentos y Cosméticos (CFSAN)
- Medicamentos Veterinarios (CVM).

#### 4.4.2.2. Guías de la Política de Cumplimiento

Se conocen como *Compliance Policy Guides (CPG)*, por sus siglas en Inglés). Tienen como objetivo explicar la política de la *Food and Drug Administration (FDA)*, sobre asuntos regulatorios relacionados con las leyes o normas de la Agencia, proporcionando un sistema práctico y organizado por dicha información. Estas guías incluyen las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (CGMP) y aplicación de responsabilidades y asesoran la inspección de campo y el personal de cumplimiento en cuanto a las normas y los procedimientos de la FDA que deben aplicarse para determinar el cumplimiento de la industria. Las Guías de la Política de Cumplimiento pueden derivarse de una solicitud de opinión consultiva, a partir de una petición



desde el exterior de la Agencia ó de la necesidad percibida de una aclaración de políticas por el personal de la FDA.<sup>49</sup>

### 4.4.2.3. Guías (*Guidance Documents*)

Las guías ó documentos de orientación, representan el pensamiento actual de la Agencia sobre un tema específico. En esta sección se indicarán algunas de las guías publicadas por la FDA.

- **Guías de Inspección.** Están dirigidas al personal de la FDA, abordan temas relacionados con las actividades durante inspecciones y proporcionan la interpretación de las políticas de la Agencia al respecto. En seguida se muestran las clasificaciones de este tipo de guías y ejemplos de cada categoría:<sup>50</sup>
  - Biología (*Biotechnology Inspection Guide*).
  - Productos Biológicos (*Source Plasma Establishments, Infectious Disease Marker Testing Facilities, Viral Clearance Processes for Plasma Derivatives*).
  - Tópicos de Computación (*Computerized Systems in Drug Establishments, Computerized Systems in Food Processing Industry, Glossary of Computer Systems Software Development Terminology*).
  - Dispositivos (*Quality Systems, Electromagnetic Compatibility Aspects of Medical Device Quality Systems, Bioresearch Monitoring Inspections of In Vitro Diagnostics Devices, Mammography Quality Standards Act Auditor's Guide, Medical Device Manufacturers*).
  - Medicamentos (*High Purity Water Systems, Lyophilization of Parenterals, Microbiological Pharmaceutical Quality Control Labs, Pharmaceutical Quality Control Labs, Validation of Cleaning Processes, Dosage Form Drug Manufacturers cGMPs, Oral Solid Dosage Forms Pre/Post Approval Issues, Sterile Drug Substance Manufacturers, Topical Drug Products, Oral Solutions and Suspensions*).
  - Alimentos y Cosméticos (*Allergy Inspection Guide, Aseptic Processing and Packaging for the Food Industry, Nutritional Labeling and Education Act (NLEA) Requirements, Cosmetic Product Manufacturers, Computerized Systems in the Food Processing Industry, Grain Product Manufacturers, Guide to Produce Farm Investigations, Interstate Carriers and Support Facilities, Dairy Product Manufacturers, Miscellaneous Food Products, Miscellaneous Food Products, Low Acid Canned Food Manufacturers Part 1 - Administrative Procedures/Scheduled Processes, Low Acid Canned Food Manufacturers Part 2 - Processes/Procedures, Low Acid Canned Food Manufacturers Part 3 - Container/Closures, Acidified Food Manufacturers, Guide to Traceback of Fresh Fruit and Vegetables Implicated in Epidemiological Investigations*).
  - Misceláneos (*Foreign Medical Device Manufacturers, Foreign Pharmaceutical Manufacturers*).
- **Guías para la Industria.** Los documentos de orientación para la industria, establecen directrices para aspectos técnicos o requisitos regulatorios específicos (relacionados con el diseño, producción, etiquetado, promoción, fabricación y pruebas de los productos) a fin de garantizar su cumplimiento. Es importante considerar que su



aplicación no es de carácter obligatorio, las organizaciones pueden optar por utilizar un enfoque alternativo al descrito en las guías, si este satisface los estatutos y regulaciones aplicables. Las guías se encuentran clasificadas por área de producto de manera siguiente:<sup>51</sup>

- Productos de Combinación
- Animal y Veterinaria.
- Aditivos de Color.
- Cosméticos.
- Medicamentos.
- Alimentos.
- Dispositivos Médicos.
- Productos que Emiten Radiación.
- Productos del Tabaco.
- Vacunas, Sangre y Productos Biológicos.

- **Guide to International Inspections and Travel.** Como su nombre los indica, esta guía proporciona al personal de la FDA instrucciones, referencias, procedimientos estándar de operación, inspección e investigación para conducir auditorías internacionales. Contiene información relativa a las autoridades, objetivos, responsabilidades, políticas y guías aplicables a las operaciones de Inspección, los procedimientos administrativos y la orientación básica necesaria para el personal de la FDA que viajan al extranjero.<sup>52</sup>

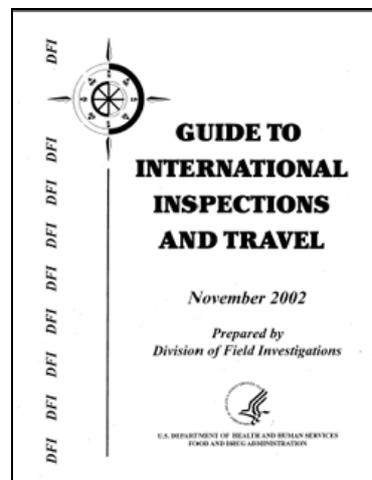


Figura 13. Portada de la Guía Para Inspecciones y Viajes Internacionales

Fuente: <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ForeignInspections/default.htm>

- **Otras guías.** Debido a que los de la FDA pueden desarrollar guías específicas para los tipos de productos que administran éstas pueden ser utilizadas durante una auditoría, por ejemplo las del CDER en una inspección de Medicamentos (*Sterile Drug Products - Aseptic Processing, General Principles of Process Validation, Stability Testing of New Drug Products, Validation of Chromatographic Methods, Sterilization Process Validation in Applications, Validation of Computerized Liquid Chromatographic Systems, Guidance to Industry on the Packaging of Test Batches, etc.*). También podrán considerarse guías de estándares internacionales tales como las de la ICH (*International Conference on*



Harmonization) y guías técnicas desarrolladas para actividades u operaciones específicas.<sup>53</sup>

#### 4.4.2.4. Manuales

Los manuales son documento que proporcionan información, explicaciones técnicas detalladas y/o aspectos esenciales respecto sobre un tema específico. Existe un gran número de Manuales publicados por la FDA, en esta sección se citan los Manuales que son más ampliamente utilizados como referencia al llevar a cabo una Auditoría.

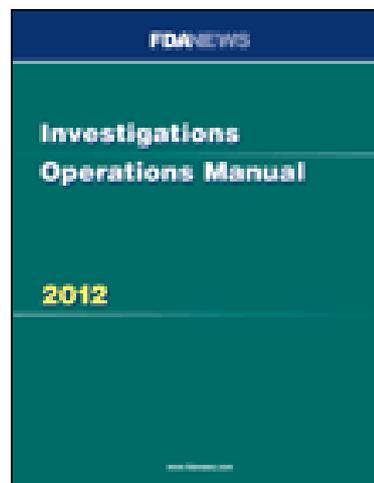


Figura 14. Portada del IOM edición 2012

Fuente: <http://www.fdanews.com/store/section/books>

El **Investigations Operations Manual** (Manual Operativo de Investigaciones), también conocido por sus siglas como **IOM**, es considerado la fuente principal de la política y los procedimientos para los investigadores de campo e inspectores, así como para todas las personas que realizan actividades en el campo de investigación en apoyo de la misión de salud pública de la Agencia. El documento dirige la conducta de todas las actividades fundamentales de investigación de campo, por lo que la adhesión a este manual es de suma importancia para asegurar la calidad, consistencia y eficiencia en las operaciones de campo. Es importante señalar que la información específica del IOM es complementada, no sustituida, por otros manuales y documentos guía de campo. Considerando que el manual puede no cubrir todas las situaciones o las variables derivadas de las operaciones de campo, cualquier desviación significativa de los procedimientos establecidos en el IOM debe tener el consentimiento de la administración del distrito. Anualmente se realiza la revisión de su contenido y desde Diciembre de 1996 se encuentra disponible en el Sitio Web de la ORA.<sup>54</sup> Debido a que el IOM contiene todo el proceso y herramientas utilizadas por los investigadores de la FDA durante inspecciones a instalaciones, su lectura es esencial para cualquier organización que esté involucrada en auditorías de la FDA, puede verse como una herramienta para la preparación previa a recibir una auditoría de la agencia.<sup>55</sup>



El manual **Regulatory Procedures Manual** ó **RPM** (Manual de Procedimientos Regulatorios), brinda información al personal de la FDA sobre los procedimientos internos que deben ser utilizados en el procesamiento de los asuntos regulatorios y de aplicación nacionales y en el extranjero, (por ejemplo la emisión de *Warning Letters*, acciones judiciales, *Recall*, entre otros). Es revisado en forma periódica y también está disponible en el sitio web oficial de la FDA. Se conforma de los siguientes capítulos:<sup>56</sup>

### INTRODUCCIÓN

Capítulo 1 – Organización Regulatoria

Capítulo 2 – Autoridad de la FDA

Capítulo 3 – Comisión y Colaboración

Capítulo 4 - Acciones Recomendadas

Capítulo 5 - Acciones Administrativas

Capítulo 6 - Acciones Judiciales

Capítulo 7 - Procedimientos de Recall

Capítulo 8 - Procedimientos de Emergencia

Capítulo 9 - Operaciones/Acciones de Importación

Capítulo 10 - Otros Procedimientos

Capítulo 11 - Glosario-Términos y Acrónimos Utilizados

APÉNDICE A - Forma de Solicitud de Cambio del RPM.

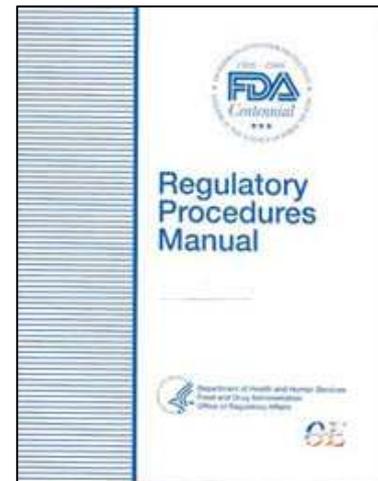


Figura 15. Portada del Manual de Procedimientos Regulatorios

Fuente: <http://www.fda.gov>

### 4.4.2.5. Otras Referencias

Los diferentes Centros de la FDA cuentan con procedimientos que deben seguirse según sea establecido, adicional a las guías y manuales antes referidos. Pero también la Agencia se apoya en estándares internacionales como las normas ISO y otras publicaciones relacionadas con los procesos que se revisan durante las auditorías, que sirven como fuentes de referencia valiosas y dentro de las que se pueden citar: Principios y Prácticas de Estabilidad de Medicamentos, Validación de Procesos Farmacéuticos, Manual de Control de Calidad de Juran, Análisis de Modo de Falla y Efecto, Farmacopea de los Estados Unidos ( conocida como USP/NF, por sus siglas en Inglés), por mencionar algunos.<sup>53</sup>

### 4.4.3. Modelo de Sistemas de Calidad

En esta sección, se resume el Modelo de Sistemas de Calidad indicado en la Guía de la FDA *Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations* (Enfoque de Sistemas de Calidad para Regulaciones Farmacéuticas de Actuales Buenas Prácticas de Fabricación). Cabe señalar que dentro de los objetivos de tal Guía, se tiene el ayudar a los fabricantes de productos farmacéuticos a implementar un enfoque moderno de Sistemas de Calidad (QS, de *Quality Systems*) y de Gestión de Riesgos que cumplan con los



requisitos regulatorios Buenas Prácticas de Fabricación de la FDA, especialmente las partes 210 y 211 del CFR 21, así como también trata de armonizar las GMPs con otros estándares de calidad como son las normas ISO 9000, guías ICH, la Regulación de la FDA de Sistemas de Calidad para Dispositivos Médicos (*QRS*, por sus siglas en inglés) y otros requisitos de gestión de calidad farmacéutica no indicados en la regulación estadounidense. Este modelo de Sistemas de Calidad es aplicable para los establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos de uso humano, veterinario y productos biológicos.

Aún cuando esta guía no es requisito regulatorio obligatorio, se considera fundamental para cualquier organización que exporte o pretenda exportar productos a Estados Unidos, tener una profunda comprensión de las expectativas que la FDA indica en tal documento con respecto a un Sistema de Calidad y el Modelo de Inspección de Seis Sistemas, este último es aplicado por los inspectores de la FDA durante las auditorías y se presentará en la sección 4.4.4. Tener en cuenta que el enfoque durante las auditorías continúa siendo verificar el cumplimiento de los requisitos indicados en las regulaciones GMP.

### 4.4.3.1. Generalidades

El Modelo de Sistemas de Calidad es un modelo robusto que, si se aplica correctamente, puede proporcionar los controles para producir consistentemente un producto de calidad aceptable y ayudar a cumplir con las regulaciones GMP. Varios de los conceptos clave utilizados en el Modelo se muestran en el apartado de *Términos y Abreviaturas (VI)*. El modelo se describe de acuerdo a cuatro factores principales:

- Gestión de Responsabilidades (*Management Responsibilities*)
- Recursos (*Resources*)
- Operaciones de Fabricación (*Manufacturing Operations*)
- Evaluación de Actividades (*Evaluation Activities*)

En las siguientes secciones se resumen los elementos específicos del Modelo de Sistemas de Calidad. Debido a que muchos de estos guardan una estrecha relación con los requisitos GMP, se mostrará la correlación correspondiente al final de cada sección. Debido a la continua actualización y mejoras a las regulaciones GMP, se exhorta al lector a consultarlas en las publicaciones y fuentes oficiales de la FDA.

### 4.4.3.2. Gestión de Responsabilidades

Los modelos robustos de los modernos de Sistemas de Calidad requieren a la Gerencia desempeñar un papel clave en el diseño, implementación y gestión del Sistema de Calidad. Por ejemplo, la Gerencia es responsable de establecer la estructura del Sistema de Calidad apropiada para la organización específica. La Gerencia tiene la responsabilidad principal de proporcionar el liderazgo necesario para el funcionamiento exitoso de un sistema de calidad.



Esta sección describe la función de la Gerencia en el desarrollo, implementación y gestión de un sistema de calidad robusto.

Bajo un sistema de calidad, se deberán registrar los resultados de una revisión de la Gerencia y las acciones planificadas deben implementarse mediante acciones correctivas y preventivas efectivas y utilizando procedimientos de control de cambios. La siguiente tabla muestra cómo las regulaciones CGMP corresponden con elementos específicos de la Administración de Responsabilidades.

REGULACIONES CGMP DEL CFR 21 RELACIONADAS CON LA GESTIÓN DE RESPONSABILIDADES	
Elemento del Sistema de Calidad	Citas Regulatoria
1. Liderazgo	—
2. Estructura	Establecer la función de calidad: § 211.22 (a) (ver definición § 210.3(b)(15))
	Notificación: § 211.180(f)
3. Construir el Sistema de Calidad	QU procedures: § 211.22(d)
	Procedimientos de la Unidad de Calidad y especificaciones: § 211.22(c), con refuerzo en: §§ 211.100(a), 211.160(a)
	Medidas de Control de la Unidad de Calidad: § 211.22(a), con refuerzo en §§ 211.42(c), 211.84(a), 211.87, 211.101(c)(1), 211.110(c), 211.115(b), 211.142, 211.165(d), 211.192
	Aseguramiento de Calidad QU; revisión/investigación: §§ 211.22(a), 211.100(a-b), 211.180(f), 211.192, 211.198(a)
	Control de Registros: §§ 211.180(a-d), 211.180(c), 211.180(d), 211.180(e), 211.186, 211.192, 211.194, 211.198(b)
4. Establecer Políticas, Objetivos y Planes	Procedimientos: §§ 211.22(c-d), 211.100(a)
5. Revisión del Sistema	Revisión de Registros: §§ 211.100, 211.180(e), 211.192, 211.198 (b)(2)

Tabla 9. Requisitos CGMP del CFR 21 Relacionados con la Gestión de Responsabilidades.

### 4.4.3.3. Recursos

La adecuada asignación de los recursos es de gran importancia para el desarrollo, implementación y gestión de un Sistema de Calidad y cumplir con las regulaciones GMP. Como se ilustra en la siguiente tabla, las regulaciones GMP son consistentes con los elementos del Sistema de Calidad relacionados con los Recursos:



REGULACIONES CGMP DEL CFR 21 RELACIONADAS CON LOS RECURSOS	
Elemento del Sistema de Calidad	Citas Regulatorias
1. Disposiciones Generales	—
2. Desarrollo del Personal	Calificaciones: § 211.25(a)
	Número de personal: § 211.25(c)
	Capacitación del personal: § 211.25(a-b)
3. Instalaciones y Equipos	Edificios e Instalaciones: §§ 211.22(b), 211.28(c), 211.42: 211.58, 211.173
	Equipo: §§ 211.63: 211.72, 211.105, 211.160(b)(4), 211.182
	Instalaciones de Laboratorio: § 211.22(b)
4. Control de las Operaciones Subcontratadas	Consultores: § 211.34
	Subcontratación (Outsourcing): § 211.22(a)

Tabla 10. Requisitos CGMP del CFR 21 Relacionados con los Recursos.

### 4.4.3.4. Fabricación

Existe una significativa correlación entre los elementos de un Sistema de Calidad y los requisitos regulatorios GMP para las operaciones de fabricación (considerando la fabricación de productos farmacéuticos). Es importante enfatizar una vez más que el alcance de las auditorías y programas de aplicación regulatoria de la FDA, se encuentran basados en las normas GMP. La tabla siguiente muestra cómo las regulaciones GMP corresponden con elementos específicos del modelo de Sistemas de Calidad en lo relacionado a la Fabricación.

REGULACIONES CGMP DEL CFR 21 RELACIONADAS CON LA FABRICACIÓN	
Elemento del Sistema de Calidad	Citas Regulatorias
1. Diseñar y Desarrollar Productos y Procesos	Producción: § 211.100(a)
2. Análisis de Entradas	Materiales: §§ 210.3(b), 211.80: 211.94, 211.101, 211.122, 211.125
3. Realizar y Monitorear las Operaciones	Producción: §§ 211.100, 211.103, 211.110, 211.111, 211.113
	Criterios de Control de Calidad: §§ 211.22(a-c), 211.115(b), 211.160(a), 211.165(d), 211.188
	Puntos de verificación ( <i>checkpoints</i> ) de Control de Calidad: §§ 211.22 (a), 211.84(a), 211.87, 211.110(c)
4. Manejo de No Conformidades	Investigación de discrepancias: §§ 211.22(a), 211.100, 211.115, 211.192, 211.198 Recuerda: 21 CFR parte 7

Tabla 11. Requisitos CGMP del CFR 21 Relacionados con la Fabricación.



## 4.4.3.5. Evaluación de Actividades

Como en la sección anterior, los elementos de un Sistema de Calidad se relacionan estrechamente con los requisitos de las regulaciones GMP. Los elementos que integran la Evaluación de Actividades también pueden considerarse como herramientas para la mejora continua. A continuación se muestra la correspondencia de estos elementos:

REGULACIONES CGMP DEL CFR 21 RELACIONADAS CON LA EVALUACIÓN DE ACTIVIDADES	
Elemento del Sistema de Calidad	Citas Regulatorias
1. Analizar los Datos de Tendencias	Revisión Anual: § 211.180(e)
2. Realización de Auditorías Internas	--
3. Análisis de Riesgo	—
4. Acción Correctiva	Investigación de Discrepancia: §§ 211.22(a), 211.192
5. Acción Preventiva	—
6. Promover la Mejora	§ 211.110

Tabla 12. Requisitos CGMP del CFR 21 Relacionados con la Evaluación de Actividades.

Un robusto Sistema de Calidad promoverá la consistencia del proceso integrando mecanismos efectivos de construcción del conocimiento en las decisiones operativas diarias. Los sistemas de calidad comparten las siguientes características en cada uno de sus elementos:

- Los enfoques basados en la ciencia
- Decisiones basadas en la comprensión del uso previsto de un producto
- Adecuada identificación y control de áreas de debilidad potencial del proceso
- Sistemas desviación e investigación sensibles que conducen a la corrección oportuna
- Métodos adecuados para evaluar y reducir el riesgo
- Procesos y productos bien definidos, comenzando desde el desarrollo y extendiéndose a lo largo de todo el ciclo de vida del producto
- Sistemas para el cuidadoso análisis de calidad del producto
- Gestión de apoyo

La implementación de un modelo integral de Sistemas de Calidad, facilitará el cumplimiento con las regulaciones indicadas en el CFR 21 partes 210 y 211. El objetivo central de un Sistema de Calidad es la producción consistente de productos seguros y eficaces y asegurar que estas actividades son sostenibles. Aun cuando la implementación de un Sistema de Calidad efectivo en una organización, requerirá de una importante inversión de tiempo y recursos, los beneficios a largo plazo de la implementación de dicho sistema compensarán el costo de su implementación.



### 4.4.4. Modelo de Inspección de Seis Sistemas

El Programa de Inspección de Cumplimiento para la Fabricación de Medicamentos de la FDA, contiene las instrucciones para el personal de la FDA para llevar a cabo inspecciones, es un enfoque basado en sistemas de inspección y es consistente con el modelo robusto de Sistema de Calidad mencionado anteriormente. Acorde con el Modelo de Inspección de Seis Sistemas, todas las actividades de una organización fabricante de productos farmacéuticos pueden ser englobadas en seis sistemas, los cuales son: el Sistema de Calidad y los cinco Sistemas de Fabricación. El Sistema de Calidad proporciona las bases para los Sistemas de Fabricación que están vinculados y funcionan dentro de este. Aún cuando los cinco Sistemas de Fabricación no se encuentran especificados como entidades discretas de Sistema de Calidad, son integrados en las secciones correspondientes del modelo. Un aspecto fundamental de la aplicación el Modelo de Inspección de los Seis Sistemas es que permite evaluar si cada uno de los sistemas se encuentra en un estado de control.

A continuación se indican los elementos que integran a cada uno de los Seis Sistemas y algunos ejemplos:<sup>57</sup>

- **Sistema de Calidad (*Quality System*).** Este sistema asegura el cumplimiento general de las Buenas Prácticas de Fabricación, los procedimientos internos y las especificaciones. El sistema incluye la Unidad de Calidad y todas sus funciones de revisión y aprobación (por ejemplo, la liberación del lote, la revisión anual, protocolos de validación, etc.), así como quejas, investigación de discrepancias y fallas relacionadas con fabricación y análisis, control de cambio, reproceso, retrabajo y rechazo de productos, cuarentena de productos, evaluaciones de defectos de productos, por citar algunos. Para más información ver el CFR 21 parte 211, Subpartes B, E, F, G, I, J y K.
- **Sistema de Instalaciones y Equipos (*Facilities and Equipment System*).** Este sistema incluye las medidas y actividades que proporcionen un ambiente físico adecuado y los recursos utilizados en la fabricación de los productos. Como parte de las Instalaciones se destaca: limpieza y mantenimiento, planos y sistemas de manejo de aire para la prevención de contaminación cruzada (por ejemplo productos hormonales, beta-lactámicos, esteroides), sanitización de edificios, uso de agentes de limpieza, sanitización y control de plagas, agua potable, entre otros. en relación a los equipos se pueden mencionar: instalación y puesta en marcha de equipos, calibración, calificación, mantenimiento preventivo y almacenamiento de equipos, validación de limpieza de equipos, control de sustancias para la operación de equipos (lubricantes, refrigerantes, etc.). Así como los servicios que no están destinados a ser incorporados en el producto, tales como HVAC, gases comprimidos, sistemas de vapor y de agua. Ver el CFR 21 parte 211, Subpartes B, C, D, and J.
- **Sistema de Materiales (*Materials System*).** Este sistema incluye las medidas y actividades para el control de productos terminados, componentes, incluyendo el agua o gases, que se incorporan a los productos, envases y tapas. Se incluye el inventario de materiales, las condiciones de almacenamiento, el análisis e inspección de materiales, la aprobación y rechazo de materiales, la cuarentena de materiales rechazados, los



procedimientos para reanálisis y reinspección de materiales, validación de los procesos computarizados de control de inventario, controles y registros de distribución. Consultar el CFR 21 parte 211, Subpartes B, E, H y J.

- **Sistema de Producción (*Production System*)**. Este sistema incluye las medidas y actividades para el control de la fabricación de medicamentos y productos farmacéuticos, incluyendo componentes de los lotes, la forma farmacéutica de producción, muestreo y análisis de proceso, validación del proceso. Dentro de este sistema se tienen: cálculo y documentación de los rendimientos de producción, implementación y documentación de controles en proceso, registros de producción del lote, procedimientos de producción, control y registro adecuado de las operaciones de producción (incluyendo identificación de áreas y verificación de las condiciones de equipos y contenedores utilizados), establecimiento de límites y parámetros de producción, etc.. Ver el CFR 21 partes 211, Subpartes B, F y J.
- **Sistema de Etiquetado y Acondicionamiento/Envasado (*Packaging and Labeling System*)**. Este sistema incluye las medidas y actividades que controlan el envasado y el etiquetado de los productos. Se pueden citar los siguientes: despeje de línea, sistemas de verificación visual o electrónica para el etiquetado/acondicionamiento, control de etiquetas emitidas y reconciliación de etiquetas utilizadas, fechas de caducidad en etiquetas, uso del número de lotes, inspección de producto terminado etiquetado, monitoreo de dispositivos de impresión asociados con líneas de fabricación. Para mayor referencia consultar CFR 21 partes 211, Subpartes B, G y J.
- **Sistema de Laboratorio de Control (*Laboratory Control System*)**. Este sistema incluye las medidas y actividades relacionadas con los procedimientos de laboratorio. Incluye: la calibración y programas de mantenimiento de instrumentos y equipos analíticos, los estándares de referencia, las especificaciones y planes de muestreo representativo, métodos de análisis, validación/verificación de métodos analíticos, retención de datos crudos de laboratorio, investigación resultados fuera de especificación (*OOS*, por sus siglas en inglés de *Out Of Specification*), programa de pruebas estabilidad. Ver el CFR 21 parte 211, Subpartes B, I, J y K.

El diagrama siguiente muestra la relación entre los seis sistemas:



**Figura 16. Relación entre los Seis Sistemas de Inspección.**

Fuente: FDA, Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations, 2006

Tanto las Buenas Prácticas de Fabricación y las Buenas Prácticas de Negocio requieren un robusto Sistema de Calidad, mismo que cuando se ha desarrollado plenamente y administrado eficazmente, conducirá a procesos consistentes y predecibles que garantizan que los productos farmacéuticos son seguros, eficaces y disponibles para el consumidor.

#### 4.4.5. Recomendaciones Generales

Cuando un establecimiento reciba la notificación de inspección por parte de la FDA, es recomendable que haga todo lo posible por recibir la auditoría en las fechas que la Agencia proponga, los retrasos perjudican el tiempo en el que se aprobará la aplicación y poder comercializar el producto y también pueden llevar a cuestionamientos adicionales por parte de la FDA. Es crucial que el establecimiento auditado identifique los objetivos y alcance de la auditoría, ya que con base en esto se realizará todas las comunicaciones y la coordinación tanto interna como externa para recibir la auditoría. Si no se tiene claro que van a auditar de la compañía, difícilmente se podrá dar respuesta oportuna a la información requerida por la FDA.

El establecimiento debe prepararse para recibir la auditoría. Esto implica todos los esfuerzos de logística para recibir al auditor de la FDA, así como también garantizar las condiciones y los recursos necesarios para que se lleve a cabo la auditoría, siendo factores de suma importancia el compromiso del personal de la organización y la organización de la información relacionada con el alcance de la auditoría, en caso de recibirse la solicitud de documentos previamente a la



auditoría, estos deberán entregarse a la brevedad posible y respetando los tiempos de entrega que la Agencia haya indicado. Es fundamental que todo el personal de la organización tenga conocimiento de las fechas en las que se llevará a cabo la auditoría y sea consciente que todo el personal con funciones relacionadas al alcance de la auditoría es susceptible a ser entrevistado, siendo participación y cooperación de gran importancia ya que toda la información que proporcionen será considerada durante la inspección e incluso servir como motivo de una observación. El personal debe ser consciente de su lenguaje corporal y comportamiento de la auditoría, evitar perder la calma frente al auditor, limitarse a responder únicamente aquello que se le ha preguntado y forma parte de sus actividades, no realizar hacer comentarios que no se encuentren relacionados a la auditoría o que puedan dar una imagen equivocada de la organización. Pueden llevarse a cabo inspecciones de preparación a fin de familiarizar al personal con un proceso de auditoría. Toda la información solicitada en la auditoría, se debe encontrar disponible al momento de la misma y ser entregada al auditor en tiempos razonables posterior a su solicitud, considerar que en algunos casos los retrasos en la información pueden llegar a ser vistos como obstrucciones para llevar a cabo la auditoría y esto quedará indicado en el EIR. Se debe tener en cuenta la confidencialidad de la información proporcionada durante la auditoría.

La comprensión y dominio de la regulación de la FDA y de los requisitos del Sistema de Calidad es fundamental por parte de los fabricantes para facilitar el logro de una inspección exitosa. Este conocimiento permitirá dentro de la organización alinear los esfuerzos en forma ordenada y cumplir completamente los requisitos indicados en la regulación. Durante la auditoría facilitará la comunicación con el inspector de la FDA y entendimiento de los requisitos e información que sea solicitada durante la misma.

La comunicación es un aspecto clave durante la ejecución de la auditoría, siempre se deberá verificar haber entendido correctamente las solicitudes o preguntas del auditor a fin de evitar confusiones (por ejemplo ofrecer información con la que no se cuenta ó negar la existencia de información que se tiene) que puedan llevar a realizar conclusiones equivocadas o perder la confianza del auditor. Debido a este, es importante mantener siempre una comunicación abierta con el auditor, informarle sobre los retrasos o percances que puedan presentarse y que sean relevantes para la auditoría. Es muy recomendable solicitar al auditor que al final de cada día de inspección se realice una revisión de las observaciones encontradas y los aspectos que requiera revisar para el siguiente día, esto permitirá aclarar en forma oportuna puntos de divergencia y facilitar el flujo de la inspección diariamente al contar anticipadamente con la información que será solicitada.

Es importante ser empático con el auditor y entender que su función es proteger la salud de los consumidores en territorio de los Estados Unidos y evitar riesgos de Salud pública, para lo cual debe cumplir el alcance de la auditoría y revisar toda la información necesaria para poder concluir respecto al estado de cumplimiento del establecimiento y determinar las acciones



correspondientes. Es importante considerar que los auditores deben seguir lineamientos establecidos por la FDA, que limitan su actuar y comportamiento durante los viajes de auditoría, como son el presupuesto autorizado para vuelos, alojamiento y comidas, que pueden prohibir entre otras cosas aceptar el pago de comidas ó regalos. Se deberá tratar siempre al auditor en forma cordial y con respeto durante una auditoría.

En caso de haber puntos de divergencia el auditado debe buscar aclarar cualquier situación de controversia y de haber observaciones los auditados deben mostrar su compromiso con la mejora continua y cumplimiento regulatorio al resolver a la brevedad posible cualquier no conformidad identificada. Es muy recomendable consultar las bases de datos y publicaciones que la FDA ofrece respecto a los hallazgos más comunes de las auditorías, en la sección *Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations* del sitio web oficial de la agencia puede encontrarse esta información.<sup>58</sup> Entre mejor preparada se encuentre una organización para recibir una Auditoría de la FDA, tanto en los aspectos técnicos como de logística, mayores serán sus posibilidades de éxito durante la misma.

### 4.5. Mitos y Realidades de las Auditorías

En esta sección y bajo un formato de preguntas y respuesta, se presentarán algunos de los “Mitos” y “Realidades” observados en la Industria Farmacéutica de México respecto a las auditorías de la FDA. Los “Mitos” corresponden a las inquietudes o incluso expectativas que van desde las funciones de la Agencia hasta detalles sobre información que puede llegar a ser revisada en una auditoría, mientras que las “Realidades” es la información que da respuesta a cada una de las cuestiones planteadas.

**Mito 1. “La FDA se encarga de regular las Drogas (alcaloides ó sustancias de abuso) en los Estados Unidos”.**

**Realidad 1.** Este es un mito creado debido al título de la agencia, *Food and Drug Administration*, en el cual la palabra *drug* se ha traducido como droga e interpretado incorrectamente como sinónimo de narcótico o estupefaciente. Bajo el contexto del nombre de la FDA, la adaptación correcta al español es Administración de Alimentos y Medicamentos. En la sección 4.1.2.2, se ha indicado que la DEA es responsable del control de las sustancias ilegales.

**Mito 2. “Las Auditorías de la FDA son en Inglés”.**

**Realidad 2.** Debido a que el idioma oficial de Estados Unidos es el Inglés, todas las comunicaciones previas, durante y después de las auditorías de la FDA se realizarán en tal idioma. Durante las asignaciones de auditorías al extranjero donde el idioma oficial de tales países no es Inglés, la FDA es consciente de que no todo el personal de la organización puede llegar a establecer comunicación Inglés, por lo que la organización auditada podrá hacer uso de los servicios de un intérprete que asista durante las entrevistas al personal de la organización y durante toda la ejecución de la auditoría a fin de garantizar la comprensión de la información



solicitada y conclusiones obtenidas. El idioma en Inglés no deberá ser visto como una barrera ya que existen canales adecuados a través de los cuales puede mantenerse la comunicación con los auditores de la FDA.

**Mito 3. “Las Auditorías de la FDA no son notificadas previamente a los auditados en el extranjero, es decir, son realizadas en forma sorpresiva a la empresa”.**

**Realidad 3.** La FDA se puede reservar el derecho de realizar la notificación de una auditoría, cuando la empresa auditada no cumple con los criterios mencionados en la sección 4.3.5.2 Notificación de la Auditorías. En el webinar *Foreign Inspections* impartido por la Directora Adjunta de la DFFI Susan Laska, en Mayo de 2011, se explicó que debido al gran esfuerzo que se requiere para llevar a cabo una auditoría de la FDA en el extranjero, esta se notifica con anticipación a la empresa que será auditada a fin de poder planear la logística de la misma y que es poco común realizar auditorías internacionales sin notificación. Como se ha señalado anteriormente, los tiempos de notificación pueden ser variables dependiendo de las circunstancias bajo las cuales se esté realizando la auditoría o su clasificación.

**Mito 4. “Las GMPs de la FDA son extremadamente estrictas y solo en Estados Unidos pueden cumplirse”.**

**Realidad 4.** Actualmente, los requisitos regulatorios CGMP se encuentran cada vez más armonizados entre las diferentes agencias regulatorias del mundo. Aun cuando pueden existir requisitos específicos CGMP en cada país, los esfuerzos realizados por agencias regulatorias y organismos internacionales en las últimas décadas, están encaminados a asegurar que la filosofía y requisitos básicos son los mismos en todas las normas en materia de CGMP. En la sección 4.1.3.1 Influencia Regulatoria, se ha mostrado como la FDA fue pionera en establecer la regulación de Buenas Prácticas de Fabricación para productos farmacéuticos, la cual sirvió como modelo para que varios países implementaran tales requisitos, dentro de esos países se encuentra México. La norma oficial mexicana vigente de la Secretaría de Salud de Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (NOM-059-SSA1-2006) cita dentro de su bibliografía al CFR 21, partes 11, 58, 210, 211 y 820. Adicionalmente, acorde con lo indicado por la FDA durante la apertura de su Oficina en la Ciudad de México, se prevé una mayor colaboración en las iniciativas bilaterales, la armonización de regulaciones y las guías, así como con las industrias locales.

**Mito 5. “La FDA es responsable de indicar cada uno de los controles, parámetros y especificaciones requeridas para producto que se desee exportar a Estados Unidos”.**

**Realidad 5.** La FDA no es responsable de establecer ningún control, parámetro o especificación para ningún producto, esto es responsabilidad del fabricante del producto y deberá contar con los fundamentos e información que sustenten todos criterios que establezca (que pueden incluir métodos y controles de fabricación, rangos de operación de equipos, rendimientos, etc.). Las guías que la FDA emite son reglas y orientación sobre un tema en específico, pueden llegar a ser tomadas como referencia por los establecimientos durante el desarrollo de parámetros para los productos y procesos, sin embargo, la Agencia les requerirá el racional de



tales parámetros y evidencia documental de las pruebas ó métodos utilizados para su implementación, ya que se considera a los fabricantes como los expertos de los productos.

**Mito 6. “Para que un establecimiento fabricante de productos farmacéuticos obtenga la aprobación de la FDA únicamente debe cumplir con el CFR 21 partes 210 y 211”.**

**Realidad 6.** Se ha mencionado en la sección 4.4.1, el *Código de Regulaciones Federales (CFR)* contiene las normas generales y permanentes publicadas por los diferentes departamentos y agencias del Gobierno Federal. El *título 21 del CFR* rige a los Alimentos y Medicamentos, el cual actualmente está integrado por las partes 1 a 1499, es importante considerar que la obligatoriedad de cumplir con tales requerimientos dentro de una organización depende de los procesos y productos que el establecimiento fabrique. Por ejemplo, si bien dentro del *CFR 21* la *parte 210* se refiere a los lineamientos generales CGMP en la Fabricación, Procesamiento, Empaque o Almacenamiento de Medicamentos y la *parte 211* indica las CGMPs para Productos Terminados Farmacéuticos, si el establecimiento cuenta con firmas y registros electrónicos también deberá cumplir con los requisitos indicados en la *parte 11* y si adicional a los Medicamentos también se fabrican Dispositivos Médicos ó Medicamentos Veterinarios se deberán considerar los lineamientos descritos en las *partes 800-898* y *500-589* respectivamente. Es importante no perder de vista que FDA opera en diferentes Centros (ver *4.1.2.4 Estructura Organizacional de la FDA*), los cuales pueden exigir el cumplimiento de estándares y requisitos específicos, además de los lineamientos de las partes correspondientes del CFR 21.

**Mito 7. “Durante las Auditorías de la FDA, los auditores sólo buscan observaciones”.**

**Realidad 7.** Como se ha mencionado anteriormente, las auditorías son procesos sistemáticos y objetivos que permiten determinar el cumplimiento a las Buenas Prácticas de Fabricación y regulaciones aplicables en un establecimiento con lo cual podrá concluirse si los productos que fabrica son seguros y eficaces para los consumidores. La premisa bajo la cual se realiza una auditoría es verificar que un establecimiento cumplen satisfactoriamente los requisitos regulatorios, sin embargo, si no existe evidencia que demuestre el cumplimiento esto es reportado por los auditores de la FDA. Siempre se deberá tener en cuenta que todas las actividades y acciones llevadas a cabo por la FDA tienen como objetivo proteger la salud de los consumidores y evitar riesgos de Salud Pública, ya que los productos regulados por la Agencia permiten restablecer o mejorar la condición de vida e incluso salvar las vidas de los pacientes a quienes van destinados.

**Mito 8. “Si al concluir un Auditoría No se recibe una forma FDA 483 esto significa que No se tienen Observaciones de la FDA”.**

**Realidad 8.** Como se indicó en la sección 4.3.5.5, en las Conclusiones del EIR se indica si se encontraron o no condiciones y/o prácticas objetables durante la auditoría y la evaluación de su importancia. Con base en esta evaluación se determinará si las observaciones deben



reportarse en forma *FDA 483* o sólo ser indicadas en el EIR, por lo que en los establecimientos puede darse el caso de tener observaciones sin recibir una *FDA 483*. Dependiendo de tal conclusión de la auditoría, la FDA también decidirá si la organización auditada debe implementar acciones de tipo voluntarias u obligatorias.

**Mito 9. “No es obligatorio para los establecimiento auditados responder una *FDA 483*”.**

**Realidad 9.** Aún cuando se encuentra citado en ninguna ley o regulación la responsabilidad obligatoria de dar respuesta a una forma *FDA 483*, el dar respuesta a una observación o recomendación resultado de una auditoría de la FDA indicará el compromiso de un establecimiento con el cumplimiento a las CGMPs y la mejora continua, considerando que al concluir la auditoría todas estas observaciones fueron explicadas y discutidas con el auditor. Adicionalmente, la respuesta que se realice a una forma *FDA 438* tendrá impacto en la conclusión y decisiones finales de la Agencia respecto al estado de cumplimiento del establecimiento. En el Manual Operativo de Investigaciones (IOM)<sup>37</sup> se indica que la FDA deberá recibir respuesta adecuada a las observaciones dentro de 15 días laborales, posterior a la recepción de la *FDA 483*. Si no se obtienen respuestas, si las respuestas son emitidas en un plazo mayor a los establecidos ó si la Agencia determina que las respuestas enviadas por el establecimiento no son adecuadas, se pueden emitir *Warning Letters* e incluso emprender acciones administrativas o judiciales por parte de la FDA. Debido a lo anterior se recomienda siempre dar respuesta adecuada y en dentro del periodo de tiempo estipulado a fin de evitar sanciones o cualquier otro tipo de acciones que puedan perjudicar al establecimiento auditado.

**Mito 10. “La FDA no se entera de la existencia de incidentes u observaciones graves de un establecimiento reportadas por otras Agencias Regulatorias. La FDA no tiene contacto con las Agencias Regulatorias de otros países del mundo”.**

**Realidad 10.** Las nuevas estrategias e iniciativas de la FDA, consideran como un factor fundamental tener una estrecha relación con las agencias homólogas internacionales para garantizar el cumplimiento regulatorio de los establecimientos localizados en todo el mundo que fabriquen productos regulados por la Agencia. Esto se pone de manifiesto en el reporte publicado durante este año *Global Engagement* (Compromiso Global), el cual forma parte de una de las estrategias del *Pathway to Global Product Safety and Quality* y a través de los diversos acuerdos de cooperación entre la FDA y países de todo el mundo (ver sección 4.1.3.3.1 Acuerdos Internacionales). Es tan cercano el contacto que la FDA tiene con otras Agencias, que incluso cuando esta realiza una auditoría en el extranjero notifica tanto a la organización auditada como a la Autoridad regulatoria competente del país e incluso puede solicitar su asistencias durante la misma. Recordar también que como se ha mencionado en la sección 4.3.5.6, los EIRs y las formas *FDA-483* se encuentran bajo el acta *Freedom of Information Act* (*FOIA*) por lo que de ser solicitada esta información puede ser compartida con el público en general (incluyendo la industria y otras agencias regulatorias).



**Mito 11.** *“Cuando un establecimiento está autorizado por la FDA puede exportar cualquier tipo de producto a Estados Unidos”.*

**Realidad 11.** Si bien las divisiones de la ORA pueden realizar las auditorías a los establecimientos bajo solicitud de uno o más centros de la FDA, los establecimientos sólo podrán comercializar en territorio estadounidense los productos que cuentan con la aprobación de la Agencia. Por ejemplo, un establecimiento que sólo cuenta con la autorización de la FDA para Medicamentos de Uso Humano, tendrá prohibido comercializar otro tipo de producto (Dispositivos Médicos, Medicamentos Veterinarios, etc.) hasta concluir con los procesos de sometimiento y aprobación correspondientes, esto aplica incluso para los medicamentos de uso humano que no hayan sido aprobados anteriormente por la Agencia. Es decir, un establecimiento podrán comercializar los productos para los cuales ha obtenido aprobación, cualquier nuevo producto es evaluado por la FDA previamente.

**Mito 12.** *“Una vez que se tiene la certificación FDA es más fácil pasar las siguientes auditorías”.*

**Realidad 12.** El contar con la aprobación previa de la FDA no garantiza el éxito en futuras inspecciones, esto debe ser claro para cualquier establecimiento que actualmente cuente con tal certificación. Si bien el recibir inspecciones previas por la FDA permite obtener experiencia en cuanto al manejo de las inspecciones, es importante considerar que en cada una de las auditorías se verificará la adherencia a las CGMP del establecimiento, el cumplimiento de los productos a lo largo de su ciclo de vida y de las acciones derivadas de inspecciones previas, si no se cuenta con la evidencia que soporte esto la Agencia puede ejercer acciones administrativas o legales (ver sección 4.3.5.5). Recordar que una auditoría de seguimiento se realiza posterior a la aprobación de un producto, es decir, ya se encuentra disponible tal producto en el mercado y debido a esto los auditores darán gran importancia a cualquier violación detectada que pueda significar un peligro para la salud de los consumidores.

**Mito 13.** *“Un establecimiento puede rechazar recibir una Auditoría de la FDA y la Agencia debe aceptarlo”.*

**Realidad 13.** Ya se ha señalado anteriormente que Sección 704 de la Ley Federal Food, Drug and Cosmetic Act [21 USC §374] confiera a la FDA autoridad para llevar a cabo auditorías tanto en territorio nacional como en el extranjero. Un establecimiento puede expresar a la Agencia circunstancias que le impidan recibir la auditoría en las fechas propuestas para evaluar la factibilidad de reprogramarla, sin embargo, ningún establecimiento puede prohibir la realización de una auditoría ya que esto es considerado una violación a la ley. La FDA podrá emprender acciones administrativas y judiciales, que pueden ir desde la emisión de Alertas hasta presentar cargos por obstrucción de la justicia, para mayor información consultar el Manual de Procedimientos Regulatorios de la FDA.



### V. Conclusiones.

Teniendo como base que la FDA es responsable de regular los medicamentos de uso humano y veterinario, productos biológicos, dispositivos médicos, cosméticos, productos electrónicos que emiten radiación y los productos del tabaco, y considerando que aproximadamente 25 centavos de cada dólar que diariamente es gastado por un estadounidense en tales productos, se puede concluir el gran impacto social y económico que ejercen las decisiones de la Agencia respecto a los productos que regula, por ejemplo al autorizar la comercialización de un nuevo producto en el mercado estadounidense ó incluso su retiro del mismo.

Dado que las regulaciones y el proceso de las Auditorías de la FDA forman parte de la obtención y mantenimiento de la aprobación de un producto y están presentes a lo largo del ciclo de vida del mismo, es fundamental para cualquier organización una profunda comprensión de los mismos a fin de poder cumplir con las expectativas de la Agencia. La Agencia cuenta con una amplia gama de publicaciones a través de las cuales da a conocer las expectativas y requisitos regulatorios que tiene en materia de Buenas Prácticas de Fabricación y temas específicos de la industria, adicionalmente cuenta con mecanismos de comunicación y oficinas internacionales por medio de los cuales los establecimientos u otras agencias homólogas pueden obtener mayor información o asesoría respecto a temas particulares de interés. Debido a esto, es posible concluir que actualmente se cuenta con la información y herramientas necesarias para poder prepararse para recibir una auditoría de la FDA.

Se han identificado factores clave a considerar durante una auditoría de la FDA e inclusive la agencia pública las tendencias de las observaciones reportadas en formas FDA 483 en cada año fiscal. Con esta información los establecimientos pueden conocer en forma precisa los aspectos que serán revisados o considerador críticos en una auditoría, así como aquellos que pueden ser revisados con mayor detalle y el por qué. El consultar esta información permitirá al establecimiento aprender de las oportunidades de mejora detectadas en otros establecimientos y realizar las mejoras necesarias para garantizar en todo momento el cumplimiento de las expectativas de la FDA.

A lo largo del presente trabajo se han discutido las similitudes entre el modelo general de Auditoría y el proceso que se sigue durante las Auditorías de la FDA. Se observan como principales diferencias los procedimientos específicos de auditoría de la Agencia (documentos que deben emitirse como las formas FDA 482 y FDA 483, flujo de trabajo para la clasificación del EIR, tiempos para la respuesta de las observaciones, los procedimientos para establecer las acciones y sanciones por violaciones detectadas durante o posterior a las auditorías, por mencionar algunas), pero principal diferencia entre una auditoría de la FDA con las realizadas incluso por las agencias homólogas en el extranjero, en nuestro caso la COFEPRIS, es el marco regulatorio y los criterios de la Auditoría que la FDA aplica durante sus inspecciones. Por lo anterior, es posible concluir que aún cuando nunca se haya recibido una auditoría de la FDA si el establecimiento auditado se prepara eficazmente y demuestra a través de evidencia objetiva su conformidad con los criterios de la auditoría no se tendrán problemas para obtener la aprobación de la Agencia.



### VI. Glosario de Términos y Abreviaturas.

A continuación se muestran definiciones de los términos utilizados en el presente documento. También se presentan las traducciones utilizadas para los términos en inglés, los cuales fueron obtenidos de las publicaciones en español de las agencias regulatorias correspondientes.

- **Términos**

**Buenas prácticas de fabricación**, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. (NOM-059-SSA1-2006)

**Calidad**. Al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina. (NOM-059-SSA1-2006)

Los siguientes términos son definidos conforme lo indicado en *Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations* (ver bibliografía):

**Calidad por diseño**. Significa diseñar y desarrollar un producto y los procesos de fabricación asociados que serán utilizados durante el desarrollo del producto, a fin de garantizar que el producto alcanza consistentemente la calidad predefinida al final del proceso de fabricación. Calidad por diseño, en conjunto con un sistema de calidad, proporciona un marco sólido para la transferencia del conocimiento del producto y comprensión del proceso desde el desarrollo del medicamento hasta los procesos de fabricación comercial, así como para cambios post-desarrollo y optimización. Las regulaciones CGMP, vistas en su totalidad, incorporan el concepto de calidad por diseño. Esta guía describe cómo estos elementos encajan entre sí).

**Gestión de Riesgos de Calidad**. La Gestión de Riesgos de Calidad es un valioso componente de un marco eficaz de sistemas de calidad. La administración de riesgos de calidad puede, por ejemplo, ayudar a guiar el establecimiento de especificaciones y parámetros de proceso para la fabricación de medicamentos, evaluar y mitigar el riesgo de cambiar un proceso o especificación y determinar el grado de las investigaciones discrepancia y acciones correctivas.

**CAPA (Acciones Correctivas y Preventivas)**. CAPA es un conocido concepto regulatorio CGMP que se centra en investigar, comprender y corregir las discrepancias al intentar evitar su recurrencia. Los modelos de sistemas de calidad consideran CAPA como tres conceptos independientes, todos los cuales se utilizan en la guía:

- Soluciones correctivas de un problema identificado
- Análisis de causa de raíz con acciones correctivas, para ayudar a comprender la causa de la desviación y potencialmente prevenir la recurrencia de un problema similar



- Acciones preventivas para evitar la repetición de un potencial problema similar

**Control de Cambio.** Es otro conocido concepto GMP que se enfoca en la administración del cambio para evitar consecuencias no deseadas. Las regulaciones CGMP proporcionan el control de cambio, principalmente a través de las responsabilidades asignadas de la unidad de control de calidad. Ciertos cambios de fabricación mayores (por ejemplo, los cambios que alteran especificaciones, algún atributo crítico producto o la biodisponibilidad) requieren notificación regulatoria y previa aprobación regulatoria (21 CFR 314.70, 514.8 y 601.12).

**Unidad de Calidad.** La actual práctica de la industria generalmente divide las responsabilidades de la Unidad de Control de Calidad (QCU- Quality Control Unit), tal como se define en las normas GMP, entre las funciones de Aseguramiento de Calidad (QA-Quality Assurance) y Control de Calidad (QC- Quality Control).

- El Control de Calidad normalmente implica: 1) Evaluar la aptitud de componentes entrantes (materias primas), contenedores, tapas, etiquetas, materiales en proceso y productos terminados; 2) Evaluar la rendimiento del proceso de fabricación para garantizar el apropiado cumplimiento de especificaciones y límites; y (3) Determinar la aceptabilidad de cada lote para su liberación.
- El Aseguramiento de Calidad implica principalmente: 1) Revisar y aprobar todos los procedimientos relacionados con la producción y mantenimiento, 2) Revisar los registros asociados y 3) Auditar y realizar/evaluar análisis tendencia.

Las regulaciones CGMP asignan específicamente a la Unidad de Calidad (QU) la autoridad para crear, monitorear e implementar un sistema de calidad. Tales actividades no sustituyen, ni excluyen, la responsabilidad diaria del personal de fabricación para incorporar la calidad en el producto. La Unidad de Calidad (QU) no debería asumir las responsabilidades de otras unidades de la organización del fabricante, tales como; las responsabilidades propias del personal de fabricación, ingenieros y científicos de desarrollo. El personal de fabricación y la Unidad de Calidad son ambos críticos para cumplir con la responsabilidad de la organización de producir productos de calidad.

- **Abreviaturas**

**ANDA-** Abbreviated New Drug Application/ Aplicación de Nuevo Medicamento Abreviada.

**AOAC International** - Association of Official Analytical Chemists /Asociación Oficial Químicos Analíticos.

**COFEPRIS** - Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

**CGMP** - Current Good Manufacturing Practices / Buenas Prácticas de Fabricación Actuales (también conocidas como BPFs ó GMPs).

**DG Enterprise** - Directorate General Enterprise and Industry/Dirección General de Empresa e Industria.

**DG SANCO** - Directorate General for Health and Consumers/Dirección General de Salud y Consumidores.



**DHHS** - Department of Health and Human Services/Departamento de Salud y Servicios Humanos.  
**EC** - European Commission /Comisión Europea.  
**EFSA** - European Food Safety Authority/ Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria.  
**EMA** - European Medicines Agency /Agencia Europea de Medicamentos.  
**EPA** - Environmental Protection Agency/Agencia de Protección Ambiental.  
**GRAS** -Substances Generally Recognized as Safe/ Sustancias Generalmente Reconocidas como Seguras.  
**HEW** - Health, Education, and Welfare/Departamento de Salud, Educación y Bienestar.  
**NDA** - New Drug Application/Aplicación de Nuevo Medicamento.  
**NARA**-National Archives and Records Administration /Administración Nacional de Archivos y Registros.  
**NIH** - National Institutes of Health/Institutos Nacionales de Salud.  
**ORO** - Office of Regional Operations/Oficina de Operaciones Regionales.  
**PHS** - Public Health Service/Servicio de Salud Pública.  
**Recall** - Término en Ingles para el Retiro de Producto del Mercado.  
**WHO** - World Health Organization/Organización Mundial de la Salud.

## VII. Bibliografía.

Meredith A. Hickmann

**The Food and Drug Administration**

Nova Science Publishers, Inc.

Hauppauge, New York

2003

J.P. Russell

**The Internal Auditing Pocket Guide. Preparing, Performing, Reporting and Follow-Up**

American Society for Quality, Quality Press

Milwaukee, Wisconsin

Second Edition

2007

Dennis R. Arter

**Quality Audits for Improved Performance**

American Society for Quality, Quality Press

Milwaukee, Wisconsin

Third Edition

2003

Daniel Carpenter

**Reputation and Power: Organizational Image and Pharmaceutical Regulation at the FDA**

Princeton University Press

2010



American Society for Quality  
**The ASQ Auditing Handbook**  
Quality Audit Division  
ASQ Quality Press  
2005

International Organization for Standardization  
**ISO 19011:2011 “Guidelines for Auditing Management Systems”**  
2011

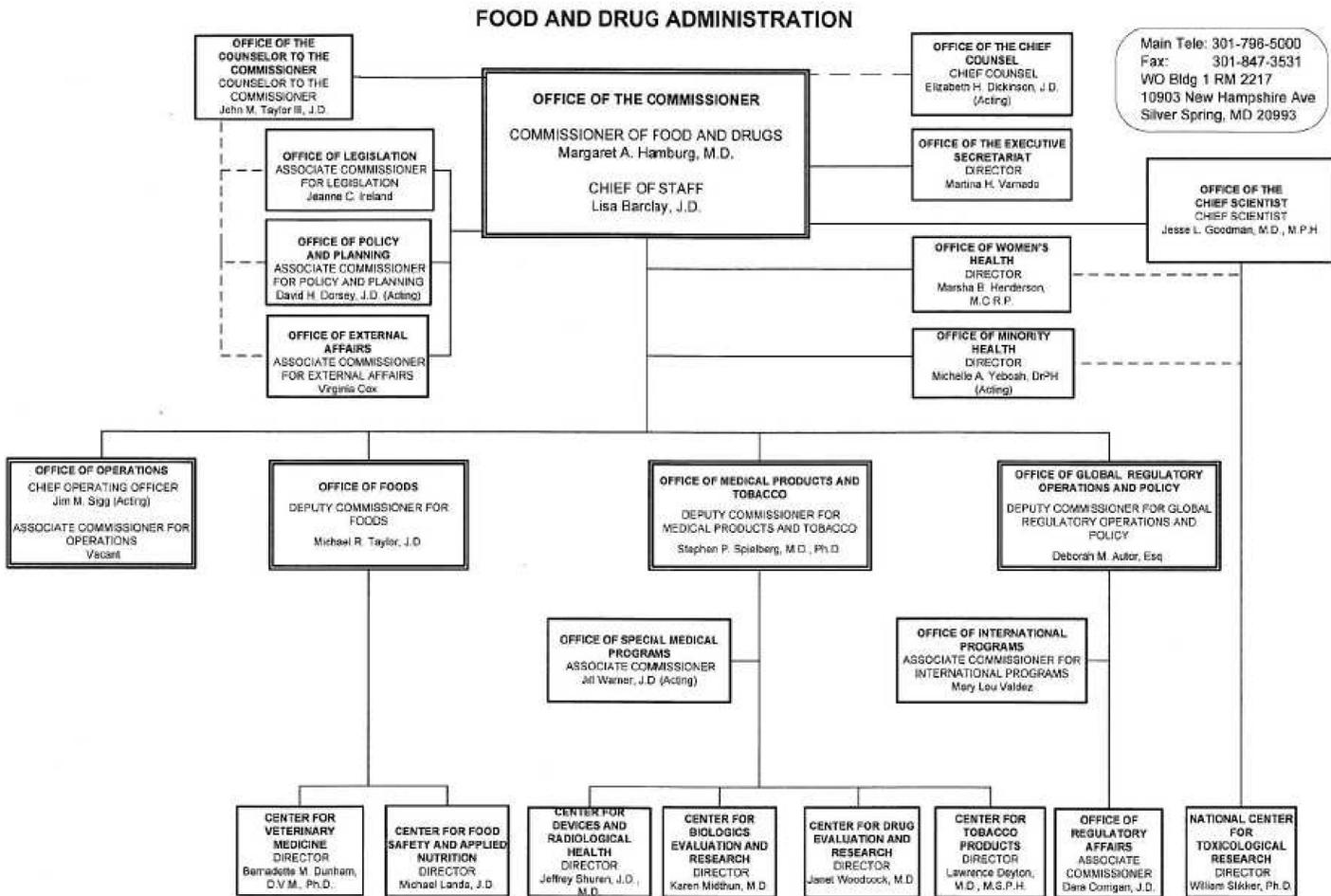
Food and Drug Administration  
**Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations”**  
2006

Food and Drug Administration  
**Code of Federal Regulations Title 21**  
Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>  
Fecha de Consulta: 22 Junio 2012.

Secretaría de Salud  
**Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.**  
2008



# Anexo I. Organigrama FDA



Main Tele: 301-798-5000  
 Fax: 301-847-3531  
 WO Bldg 1 RM 2217  
 10903 New Hampshire Ave  
 Silver Spring, MD 20993

*Approved by the FDA Reorganization Coordinator and Principal Delegation Control Officer*

Approved by the FDA Reorganization Coordinator and Principal Delegation Control Officer





# Mitos y Realidades de las Auditorías de la FDA



Yara Linares Gómez

## Anexo II Ejemplo de una forma FDA 482: Notice of Inspection\*

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION		1. DISTRICT OFFICE ADDRESS & PHONE NO. 1431 Harbor Bay Parkway Alameda, CA 94502-7070 408-225-5532	
TO	2. NAME AND TITLE OF INDIVIDUAL Robert K. Thompson, Plant Manager	3. DATE 08-10-08	
	4. FIRM NAME Garden City Nut Shellers	5. HOUR 8:30 a.m.  p.m.	8. PHONE NO. & AREA CODE 408-213-4567
	6. NUMBER AND STREET 2704 Sellers Ave		
	7. CITY AND STATE & ZIP CODE San Jose, CA 95131		
Notice of inspection is hereby given pursuant to Section 704(a)(1) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [21 U.S.C. 374(a)] <sup>1</sup> and/or Part F or G, Title III of the Public Health Service Act [42 U.S.C. 262-264] <sup>2</sup>			
<p>As a small business that is subject to FDA regulation, you have the right to seek assistance from the U.S. Small Business Administration (SBA). This assistance includes a mechanism to address the enforcement actions of Federal agencies. SBA has a National Ombudsman's Office that receives comments from small businesses about Federal agency enforcement actions. If you wish to comment on the enforcement actions of FDA, CALL (888) 734-3247. The website address is <a href="http://www.sba.gov/ombudsman">www.sba.gov/ombudsman</a></p> <p>FDA has an Office of the Ombudsman that can directly assist small business with complaints or disputes about actions of the FDA. That office can be reached by calling (301) 796-8530 or by email at <a href="mailto:ombuds@oc.fda.gov">ombuds@oc.fda.gov</a>.</p> <p>For industry information, go to <a href="http://www.fda.gov/oc/industry">www.fda.gov/oc/industry</a>.</p>			
9. SIGNATURE(S) (Food and Drug Administration Employee(s))		10. TYPE OR PRINT NAME(S) AND TITLE(S) (FDA Employee(s))	
<i>Sidney H. Rogers</i>		Sidney H. Rogers, Investigator	
<sup>1</sup> Applicable portions of Section 704 and other Sections of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [21 U.S.C. 374] are quoted below:  Sec. 704(a)(1) For purposes of enforcement of this Act, officers or employees duly designated by the Secretary, upon presenting appropriate credentials and a written notice to the owner, operator, or agent in charge, are authorized (A) to enter, at reasonable times, any factory, warehouse, or establishment in which food, drugs, devices, tobacco products, or cosmetics are manufactured, processed, packed, or held, for introduction into interstate commerce or after such introduction, or to enter any vehicle being used to transport or hold such food, drugs, devices, tobacco products, or cosmetics in interstate commerce; and (B) to inspect, at reasonable times and within reasonable limits and in a reasonable manner, such factory, warehouse, establishment, or vehicle and all pertinent equipment, finished and unfinished materials, containers, and labeling therein. In the case of any person (excluding farms and restaurants) who manufactures, processes, packs, transports, distributes, holds, or imports foods, the inspection shall extend to all records and other information described in section 414 when the Secretary has a reasonable		belief that an article of food is adulterated and presents a threat of serious adverse health consequences or death to humans or animals, subject to the limitations established in section 414(d). In the case of any factory, warehouse, establishment, or consulting laboratory in which prescription drugs, nonprescription drugs intended for human use, restricted devices, or tobacco products are manufactured, processed, packed, or held, inspection shall extend to all things therein (including records, files, papers, processes, controls, and facilities) bearing on whether prescription drugs, nonprescription drugs intended for human use, restricted devices, or tobacco products which are adulterated or misbranded within the meaning of this Act, or which may not be manufactured, introduced into interstate commerce, or sold, or offered for sale by reason of any provision of this Act, have been or are being manufactured, processed, packed, transported, or held in any such place, or otherwise bearing on violation of this Act. No inspection authorized by the preceding sentence or by paragraph (3) shall extend to financial data, sales data other than shipment data, pricing data, personnel data (other than data as to qualifications of technical and professional personnel performing functions subject to this Act), and research data <i>(Continued on Reverse)</i>	
FORM FDA 482 (7/10) PREVIOUS EDITION IS OBSOLETE		Page 1 of 3 NOTICE OF INSPECTION PDC Graphix (310) 441-1000 EF	



Yara Linares Gómez

Anexo II

Ejemplo de una forma FDA 482: Notice of Inspection\*

(other than data relating to new drugs, antibiotic drugs, devices, and tobacco products and subject to reporting and inspection under regulations lawfully issued pursuant to section 505 (j) or (k), section 519, section 520(g), or chapter IX and data relating to other drugs, devices, or tobacco products, which in the case of a new drug would be subject to reporting or inspection under lawful regulations issued pursuant to section 505(j)). A separate notice shall be given for each such inspection, but a notice shall not be required for each entry made during the period covered by the inspection. Each such inspection shall be commenced and completed with reasonable promptness.

Sec. 704. (a)(2) The provisions of the third sentence of paragraph (1) shall not apply to (A) pharmacies which maintain establishments in conformance with any applicable local laws regulating the practice of pharmacy and medicine and which are regularly engaged in dispensing prescription drugs or devices, upon prescriptions of practitioners licensed to administer such drugs or devices to patients under the care of such practitioners in the course of their professional practice, and which do not, either through a subsidiary or otherwise, manufacture, prepare, propagate, compound, or process drugs or devices for sale other than in the regular course of their business of dispensing or selling drugs or devices at retail; (B) practitioners licensed by law to prescribe or administer drugs, or prescribe or use devices, as the case may be, and who manufacture, prepare, propagate, compound, or process drugs, or manufacture or process devices solely for use in the course of their professional practice; (C) persons who manufacture, prepare, propagate, compound, or process drugs, or manufacture or process devices solely for use in research, teaching, or chemical analysis and not for sale; (D) such other classes of persons as the Secretary may by regulation exempt from the application of this section upon a finding that inspection as applied to such classes of persons in accordance with this section is not necessary for the protection of the public health.

Sec. 704. (a)(3) An officer or employee making an inspection under paragraph (1) for purposes of enforcing the requirements of section 412 applicable to infant formulas shall be permitted, at all reasonable times, to have access to and to copy and verify any records (A) bearing on whether the infant formula manufactured or held in the facility inspected meets the requirements of section 412, or (B) required to be maintained under section 412.

Sec. 704(b) Upon completion of any such inspection of a factory, warehouse, consulting laboratory, or other establishment, and prior to leaving the premises, the officer or employee making the inspection shall give to the owner, operator, or agent in charge a report in writing setting forth any conditions or practices observed by him which, in his judgment, indicate that any food, drug, device, tobacco product, or cosmetic in such establishment (1) consists in whole or in part of any filthy, putrid, or decomposed substance, or (2) has been prepared, packed, or held under insanitary conditions whereby it may have become contaminated with filth, or whereby it may have been rendered injurious to health. A copy of such report shall be sent promptly to the Secretary.

Sec. 704. (c) If the officer or employee making any such inspection of a factory, warehouse, or other establishment has obtained any sample in the course of the inspection, upon completion of the inspection and prior to leaving the premises he shall give to the owner, operator, or agent in charge a receipt describing the samples obtained.

Sec. 704. (d) Whenever in the course of any such inspection of a factory or other establishment where food is manufactured, processed, or packed, the officer or employee making the inspection obtains a sample of any such food, and an analysis is made of such sample for the purpose of ascertaining whether such food consists in whole or in part of any filthy, putrid, or decomposed substance, or is otherwise unfit for food, a copy of the results of such analysis shall be furnished promptly to the owner, operator, or agent in charge.

Sec. 704(e) Every person required under section 519 or 520(g) to maintain records and every person who is in charge or custody of such records shall, upon request of an officer or employee designated by the Secretary, permit such officer or employee at all reasonable times to have access to and to copy and verify, such records.

Section 704 (f)(1) An accredited person described in paragraph (3) shall maintain records documenting the training qualifications of the person and the employees of the person, the procedures used by the person for handling confidential information, the compensation arrangements made by the person, and the procedures used by the person to identify and avoid conflicts of interest. Upon the request of an officer or employee designated by the Secretary, the person shall permit the officer or employee, at all reasonable times, to have access to, to copy, and to verify, the records.

Section 512 (l)(1) In the case of any new animal drug for which an approval of an application filed pursuant to subsection (b) is in effect, the applicant shall establish and maintain such records, and make such reports to the Secretary, of data relating to experience, including experience with uses authorized under subsection (a)(4)(A), and other data or information, received or otherwise obtained by such applicant with respect to such drug, or with respect to animal feeds bearing or containing such drug, as the Secretary may by general regulation, or by order with respect to such application, prescribe on the basis of a finding that such records and reports are necessary in order to enable the Secretary to determine, or facilitate a determination, whether there is or may be ground for invoking subsection (e) or subsection (m) (4) of this section. Such regulation or order shall provide, where the Secretary deems it to be appropriate, for the examination, upon request, by the persons to whom such regulation or order is applicable, of similar information received or otherwise obtained by the Secretary.

(2) Every person required under this subsection to maintain records, and every person in charge or custody thereof, shall, upon request of an officer or employee designated by the Secretary, permit such officer or employee at all reasonable times to have access to and copy and verify such records.

\* Applicable sections of Parts F and G of Title III Public Health Service Act [42 U.S.C. 262-264] are quoted below:

Part F – Licensing – Biological Products and Clinical Laboratories and\*\*\*\*\*

Sec. 351(c) "Any officer, agent, or employee of the Department of Health and Human Services, authorized by the Secretary for the purpose, may during all reasonable hours enter and inspect any establishment for the propagation or manufacture and preparation

(Continued on Page 3)



Yara Linares Gómez

Anexo II
Ejemplo de una forma FDA 482: Notice of Inspection\*

of any virus, serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, or other product aforesaid for sale, barter, or exchange in the District of Columbia, or to be sent, carried, or brought from any State or possession into any other State or possession or into any foreign country, or from any foreign country into any State or possession."

Part F - \*\*\*\*\* Control of Radiation.

Sec. 360 A (a) "If the Secretary finds for good cause that the methods, tests, or programs related to electronic product radiation safety in a particular factory, warehouse, or establishment in which electronic products are manufactured or held, may not be adequate or reliable, officers or employees duly designated by the Secretary, upon presenting appropriate credentials and a written notice to the owner, operator, or agent in charge, are thereafter authorized (1) to enter, at reasonable times any area in such factory, warehouse, or establishment in which the manufacturer's tests (or testing programs) required by section 358(h) are carried out, and (2) to inspect, at reasonable times and within reasonable limits and in a reasonable manner, the facilities and procedures within such area which are related to electronic product radiation safety. Each such inspection shall be commenced and completed with reasonable promptness. In addition to other grounds upon which good cause may be found for purposes of this subsection, good cause will be considered to exist in any case where the manufacturer has introduced into commerce any electronic product which does not comply with an applicable standard prescribed under this subpart and with respect to which no exemption from the notification requirements has been granted by the Secretary under section 359(a)(2) or 359(e)."

(b) "Every manufacturer of electronic products shall establish and maintain such records (including testing records), make such reports, and provide such information, as the Secretary may reasonably require to enable him to determine whether such manufacturer has acted or is acting in compliance with this subpart and standards prescribed pursuant to this subpart and shall, upon request of an officer or employee duly designated by the Secretary, permit such officer or employee to inspect appropriate books, papers, records, and documents relevant to determining whether such manufacturer has acted or is acting in compliance with standards prescribed pursuant to section 359(a)."

\*\*\*\*\*

(f) "The Secretary may by regulation (1) require dealers and distributors of electronic products, to which there are applicable standards prescribed under this subpart and the retail prices of which is not less than \$50, to furnish manufacturers of such

products such information as may be necessary to identify and locate, for purposes of section 359, the first purchasers of such products for purposes other than resale, and (2) require manufacturers to preserve such information Any regulation establishing a requirement pursuant to clause (1) of the preceding sentence shall (A) authorize such dealers and distributors to elect, in lieu of immediately furnishing such information to the manufacturer to hold and preserve such information until advised by the manufacturer or Secretary that such information is needed by the manufacturer for purposes of section 359, and (B) provide that the dealer or distributor shall, upon making such election, give prompt notice of such election (together with information identifying the notifier and the product) to the manufacturer and shall, when advised by the manufacturer or Secretary, of the need therefore for the purposes of Section 359, immediately furnish the manufacturer with the required information. If a dealer or distributor discontinues the dealing in or distribution of electronic products, he shall turn the information over to the manufacturer. Any manufacturer receiving information pursuant to this subsection concerning first purchasers of products for purposes other than resale shall treat it as confidential and may use it only if necessary for the purpose of notifying persons pursuant to section 359(a)."

\*\*\*\*\*

Sec. 360 B. (a) It shall be unlawful-

- (1) \* \* \*
(2) \* \* \*

(3) "for any person to fail or to refuse to establish or maintain records required by this subpart or to permit access by the Secretary or any of his duly authorized representatives to, or the copying of, such records, or to permit entry or inspection, as required or pursuant to section 360A."

\*\*\*\*\*

Part G - Quarantine and Inspection

Sec. 361(a) "The Surgeon General, with the approval of the Secretary, is authorized to make and enforce such regulations as in his judgment are necessary to prevent the introduction, transmission, or spread of communicable diseases from foreign countries into the States or possessions, or from one State or possession into any other State or possession. For purposes of carrying out and enforcing such regulations, the Surgeon General may provide for such inspection, fumigation, disinfection, sanitation, pest extermination, destruction of animals or articles found to be so infected or contaminated as to be sources of dangerous infection to human beings, and other measures, as in his judgment may be necessary."



Yara Linares Gómez

### Anexo III Ejemplo de una forma FDA 483: Inspectional Observations

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION		
DISTRICT ADDRESS AND PHONE NUMBER 250 Marquette Avenue, Suite 600 Minneapolis, MN 55401 (612) 334-4100 Fax: (612) 334-4134 Industry Information: <a href="http://www.fda.gov/oc/industry">www.fda.gov/oc/industry</a>		DATE(S) OF INSPECTION 11/17/2009 - 12/21/2009*
NAME AND TITLE OF INDIVIDUAL TO WHOM REPORT ISSUED <b>TO:</b> Mark A. Reisdorf, President		FBI NUMBER 3007926870
FIRM NAME Mid-States Closeouts, Inc	STREET ADDRESS 254 S Chestnut St	
CITY, STATE, ZIP CODE, COUNTRY Ellsworth, WI 54011	TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED Warehouse	
<p>This document lists observations made by the FDA representative(s) during the inspection of your facility. They are inspectional observations, and do not represent a final Agency determination regarding your compliance. If you have an objection regarding an observation, or have implemented, or plan to implement, corrective action in response to an observation, you may discuss the objection or action with the FDA representative(s) during the inspection or submit this information to FDA at the address above. If you have any questions, please contact FDA at the phone number and address above.</p>		
<b>DURING AN INSPECTION OF YOUR FIRM WE OBSERVED:</b>		
<b>OBSERVATION 1</b>		
<p>Effective measures are not being taken to protect against the contamination of food on the premises by pests.</p> <p>Specifically, what appeared to be live rodents, rodent nesting, rodent gnawing, rodent excreta pellets and insects were observed in the following areas, where food products are stored, throughout the three stories of the building on 11/17/09, 11/20/09, 11/23/09, 11/24/09, and 11/30/09.</p> <p>Seven live rodents were observed on 11/20/09, 11/23/09, and 11/24/09 in an office area and in the south gymnasium.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>What appeared to be a mature rodent was observed exiting the nesting location while what appeared to be three live baby rodents were nesting in a case of napkins on 11/23/09. Directly above the case of napkins was a box of (b) (4) (b) (4). The box had rodent-like gnawing and rodent-like excreta pellets and the ten bags of (b) (4) were empty. Rodent-like pellets and nesting materials were observed near and around the rodent-like nest which was located in the northeast corner of the south gymnasium.</li> <li>What appeared to be a mature rodent was observed running out from beneath a pallet of (b) (4) Coconut Biscuits located along the southwest side of the south gymnasium on 11/23/09.</li> <li>What appeared to be a mature rodent was observed running in the main area of the south gymnasium on 11/24/09.</li> <li>What appeared to be one live adult rodent was observed running in an office area located adjacent to the west wall of</li> </ul>		
<b>SEE REVERSE OF THIS PAGE</b>	EMPLOYEE(S) SIGNATURE Maria E. Kuhn, Consumer Safety Officer Frank S. Sedzielarz, Consumer Safety Officer Karla J. Youngberg, Consumer Safety Officer Sandra Sejdinovic, Consumer Safety Officer Tara C. Singh, Consumer Safety Officer Paola E. Lathrop, Consumer Safety Officer Amy L. McIntyre, Consumer Safety Officer	DATE ISSUED 12/21/2009
	<small>FORM FDA 483 (09/08) PREVIOUS EDITION OBSOLETE</small> <p style="text-align: center;"><b>INSPECTIONAL OBSERVATIONS</b></p> <small>PAGE 1 OF 8 PAGES</small>	

\* Fuente:

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM200841.pdf> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012]



Yara Linares Gómez

## Anexo III Ejemplo de una forma FDA 483: Inspectional Observations\*

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION		
DISTRICT ADDRESS AND PHONE NUMBER 250 Marquette Avenue, Suite 600 Minneapolis, MN 55401 (612) 334-4100 Fax: (612) 334-4134 Industry Information: <a href="http://www.fda.gov/oc/industry">www.fda.gov/oc/industry</a>		DATE(S) OF INSPECTION 11/17/2009 - 12/21/2009*
NAME AND TITLE OF INDIVIDUAL TO WHOM REPORT ISSUED <b>TO:</b> Mark A. Reisdorf, President		FEI NUMBER 3007926870
FIRM NAME Mid-States Closeouts, Inc	STREET ADDRESS 254 S Chestnut St	
CITY, STATE, ZIP CODE, COUNTRY Ellsworth, WI 54011	TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED Warehouse	
<p>the south gymnasium on 11/20/09.</p> <p>Storage room 109 located on the first floor of the building:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Rodent-like gnawing was observed on a case of sponges on 11/17/09 and 11/23/09. The case was located approximately six feet from a case of (b) (4) Toast, a case of bulk packaged chocolate chips and a case of single serve (b) (4) Grape Jelly; items were located in the center of room 109.</li> <li>· Rodent-like gnawing was observed on two bulk packaged bags of chocolate chips on 11/23/09. The chocolate chips were located in the center of room 109.</li> <li>· Rodent-like excreta pellets and rodent-like gnawing was observed on a package of wafer cookies on 11/23/09; wafer cookies were located in a box of hammers and other miscellaneous items near doorway of room 109.</li> </ul> <p>The south gymnasium located on the first floor of the building:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· On 11/23/09, a case containing 10 bags of (b) (4) with Spinach and Kale bag was observed to have rodent-like gnawing, rodent-like excreta pellets, and no product remained; product was found along wall in the northeast section area of the south gymnasium. .</li> <li>· Rodent-like gnawing and rodent-like excreta pellets were observed in two cases of (b) (4) Coconut Biscuits on 11/23/09. These cases are part of a pallet located on the southwest wall of the south gymnasium.</li> <li>· Three rodent-like excreta pellets and rodent-like gnawing was observed in what appeared to be a bar of chocolate located in a tote of candy near the northeast area of the south gymnasium on 11/20/09.</li> <li>· Rodent-like nesting material and rodent-like excreta pellets were observed on a pallet of (b) (4)</li> </ul>		
SEE REVERSE OF THIS PAGE	EMPLOYEE(S) SIGNATURE Maria E. Kuhn, Consumer Safety Officer Frank S. Sedzielarz, Consumer Safety Officer Karla J. Youngberg, Consumer Safety Officer Sandra Sejdinovic, Consumer Safety Officer Tara C. Singh, Consumer Safety Officer Paola E. Lathrop, Consumer Safety Officer Amy L. McIntyre, Consumer Safety Officer <i>MEK</i> <i>KJS</i> <i>TCS</i> <i>ALM</i>	DATE ISSUED 12/21/2009
FORM FDA 483 (09/08)	PREVIOUS EDITION OBSOLETE	INSPECTIONAL OBSERVATIONS
		PAGE 2 OF 8 PAGES

\* Fuente:

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM200841.pdf> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012]



Yara Linares Gómez

## Anexo III Ejemplo de una forma FDA 483: Inspectional Observations\*

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION		
DISTRICT ADDRESS AND PHONE NUMBER 250 Marquette Avenue, Suite 600 Minneapolis, MN 55401 (612) 334-4100 Fax: (612) 334-4134 Industry Information: <a href="http://www.fda.gov/oc/industry">www.fda.gov/oc/industry</a>		DATE(S) OF INSPECTION 11/17/2009 - 12/21/2009*
NAME AND TITLE OF INDIVIDUAL TO WHOM REPORT ISSUED <b>TO:</b> Mark A. Reisdorf, President		FEI NUMBER 3007926870
FIRM NAME Mid-States Closeouts, Inc	STREET ADDRESS 254 S Chestnut St	
CITY, STATE, ZIP CODE, COUNTRY Ellsworth, WI 54011	TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED Warehouse	
<p>located in the southeast corner of the south gymnasium.</p> <p>The north gymnasium located on the first floor of the building:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Two packages of (b) (4) Candy were observed to have rodent-like gnawing and rodent-like excreta pellets in them on 11/23/09. These packages were located in a case along the west wall. of the north gymnasium.</li> <li>Rodent-like gnawing and rodent-like excreta pellets were observed in a package of (b) (4) Pasteurized Process Cheese Spread on 11/24/09, located in the middle of the north gymnasium.</li> <li>Rodent-like excreta pellets and what appeared to be shredded candy wrappers were observed in the northeast part of the north gymnasium on 11/23/09.</li> </ul> <p>Storage room 312 located on the second floor of the building:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rodent-like excreta pellets and fluorescing stains were observed on a chalk tray on 11/23/09 which ran directly above stacked unlabeled boxes of (b) (4) Dark Chocolate with Espresso candy and stacked unlabeled boxes (b) (4) Peppermint Bark candy. Cases of (b)(4) were located in front of the chalk tray and beside the candy in room 312.</li> <li>Rodent-like gnawing, rodent-like excreta pellets, and fluorescing stains were observed on individually wrapped (b) (4) Rich Dark Chocolate with Espresso candy located in one of seven unlabeled cardboard boxes near the south end of room 312 under a chalkboard on 11/23/09.</li> <li>Rodent-like gnawing, rodent-like nesting material, and rodent-like excreta pellets were observed on individually wrapped (b) (4) Peppermint Bark candy located in one of eight unlabeled cardboard boxes near the south end of the</li> </ul>		
SEE REVERSE OF THIS PAGE	EMPLOYEE(S) SIGNATURE Maria E. Kuhn, Consumer Safety Officer Frank S. Sedzielarz, Consumer Safety Officer Karla J. Youngberg, Consumer Safety Officer Sandra Sejdinovic, Consumer Safety Officer Tara C. Singh, Consumer Safety Officer Paola E. Lathrop, Consumer Safety Officer Amy L. McIntyre, Consumer Safety Officer	DATE ISSUED 12/21/2009
	<small>FORM FDA 483 (09/08) PREVIOUS EDITION OBSOLETE INSPECTIONAL OBSERVATIONS PAGE 1 OF 8 PAGES</small>	

\* Fuente:

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM200841.pdf> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012]



Yara Linares Gómez

## Anexo III Ejemplo de una forma FDA 483: Inspectional Observations\*

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION		
DISTRICT ADDRESS AND PHONE NUMBER 250 Marquette Avenue, Suite 600 Minneapolis, MN 55401 (612) 334-4100 Fax: (612) 334-4134 Industry Information: www.fda.gov/oc/industry		DATE(S) OF INSPECTION 11/17/2009 - 12/21/2009*
NAME AND TITLE OF INDIVIDUAL TO WHOM REPORT ISSUED TO: Mark A. Reisdorf, President		FEI NUMBER 3007926870
FIRM NAME Mid-States Closeouts, Inc	STREET ADDRESS 254 S Chestnut St	
CITY, STATE, ZIP CODE, COUNTRY Ellsworth, WI 54011	TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED Warehouse	
<p>room 312 under a chalkboard on 11/23/09.</p> <p>Rodent-like excreta pellets were observed in an unlabeled package of cookies that appeared to be open and upside down on top of a rodent control device inside the doorway of storage room 9 located in the south end basement on 11/23/09.</p> <p>On 11/17, 20, 23, 24, 30/09 and 12/01, 03/09 dead insects were observed in the firm. On 11/23/09, two live fly-like insects were found on a case of (b) (4) Grape Jelly in storage room.</p> <p>Rodent-like excreta pellets (REP's) too numerous to count were observed outside of the old kitchen on the first floor at the northern most area of the hallway area on 11/17/09 and 11/30/09. The REP's were located directly in front of a box of baskets located approximately 6 feet from a pallet that contained a box of cappuccino mix.</p> <p>A damaged corner of a case of (b) (4) Biscuits was observed having a package of cookies with rodent-like gnawing and containing rodent-like excreta pellets in a room on the first floor across from the machine shop door in the northwest section of the building on 11/30/09.</p>		
<b>OBSERVATION 2</b>		
<p>Failure to maintain buildings and physical facilities in repair sufficient to prevent food from becoming adulterated.</p> <p>Specifically, standing/leaking water, holes in the ceiling, and gaps in the doors were observed throughout the three stories of the building on 11/17/09, 11/20/09, 11/23/09, 11/24/09, 11/30/09, 12/01/09, and 12/03/09.</p>		
SEE REVERSE OF THIS PAGE	EMPLOYEE(S) SIGNATURE Maria E. Kuhn, Consumer Safety Officer <i>meK</i> Frank S. Sedzielarz, Consumer Safety Officer Maria J. Youngberg, Consumer Safety Officer Sandra Sedjinovic, Consumer Safety Officer Tara C. Singh, Consumer Safety Officer Paola E. Lathrop, Consumer Safety Officer Amy L. McIntyre, Consumer Safety Officer <i>Alm</i>	DATE ISSUED 12/21/2009
	FORM FDA 483 (09/08)	PREVIOUS EDITION OBSOLETE
INSPECTIONAL OBSERVATIONS		PAGE 4 OF 8 PAGES

\* Fuente:

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM200841.pdf> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012]



Yara Linares Gómez

## Anexo III Ejemplo de una forma FDA 483: Inspectional Observations\*

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION			
DISTRICT ADDRESS AND PHONE NUMBER 250 Marquette Avenue, Suite 600 Minneapolis, MN 55401 (612) 334-4100 Fax: (612) 334-4134 Industry Information: <a href="http://www.fda.gov/oc/industry">www.fda.gov/oc/industry</a>		DATE(S) OF INSPECTION 11/17/2009 - 12/21/2009* FEI NUMBER 3007926870	
NAME AND TITLE OF INDIVIDUAL TO WHOM REPORT ISSUED TO: Mark A. Reisdorf, President			
FIRM NAME Mid-States Closeouts, Inc	STREET ADDRESS 254 S Chestnut St		
CITY, STATE, ZIP CODE, COUNTRY Ellsworth, WI 54011	TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED Warehouse		
<p>Standing/leaking water was observed throughout facility:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standing water was observed on the first floor east of the north gymnasium in the hallway on 11/17/09, 11/30/09, 12/01/09, and 12/03/09. In the standing water on 11/30/09 a pallet was observed which held one case of (b) (4) Chocolate Wafers.</li> <li>• In the stairwell, near room 307, water was observed standing on the floor, leaking from the ceiling into catch basins which sometimes overflowed, and was running down the stairs to the floor below on 11/30/09.</li> <li>• Standing water was observed on the floor and in catch basins outside the band room in the hallway on the second floor on 11/20/09 and 11/30/09. The water on the floor appeared to have brown, white, and grey mold-like substances in it on 11/20/09. The water in the catch basin was observed to be brown colored and appeared to have floating debris on 11/30/09.</li> <li>• A pipe located on the ceiling was dripping water onto a pallet on 11/30/09 and 12/01/09, in the northeast corner of the south gymnasium, approximately 50 feet from where (b) (4) are stored.</li> <li>• Water was observed on the floor below a hole in the ceiling on 11/30/09, in the north gymnasium.</li> </ul> <p>Holes/gaps in doors, windows and walls were observed throughout the facility:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• An approximate 3/4" gap was observed on the frame of the shipping/receiving door to the building located in the southwest corner of the south gymnasium on 11/23/09 and 11/24/09.</li> <li>• A gap was observed at the bottom of the doorway on the west side of the north gymnasium on 11/23/09.</li> <li>• An extension cord from the interior of the building was found to be running to the exterior of the building through an</li> </ul>			
SEE REVERSE OF THIS PAGE	EMPLOYEE(S) SIGNATURE Maria E. Kuhn, Consumer Safety Officer <i>MEK</i> Frank S. Sedzielatz, Consumer Safety Officer Karla J. Youngberg, Consumer Safety Officer <i>KJY</i> Sandra Sejdinovic, Consumer Safety Officer Tara C. Singh, Consumer Safety Officer <i>TCS</i> Paola E. Lathrop, Consumer Safety Officer Amy L. McIntyre, Consumer Safety Officer <i>ALM</i>	DATE ISSUED 12/21/2009	
	FORM FDA 483 (09/08)	PREVIOUS EDITION OBSOLETE	INSPECTIONAL OBSERVATIONS

\* Fuente:

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolic/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM200841.pdf> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012]



Yara Linares Gómez

Anexo III
Ejemplo de una forma FDA 483: Inspectional Observations\*

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DISTRICT ADDRESS AND PHONE NUMBER: 250 Marquette Avenue, Suite 600, Minneapolis, MN 55401
DATE(S) OF INSPECTION: 11/17/2009 - 12/21/2009\*
FEI NUMBER: 3007926870
TO: Mark A. Reisdorf, President
FIRM NAME: Mid-States Closeouts, Inc
STREET ADDRESS: 254 S Chestnut St
CITY, STATE, ZIP CODE, COUNTRY: Ellsworth, WI 54011
TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED: Warehouse
open vent in a window which was covered with slates of material on 11/30/09.
A hole, approximately the size of a golf ball, was noted through a window in the southern second floor teachers' lounge on 11/30/09.
Damaged ceiling tiles and holes were observed through out the facility; some areas contain food products:
Holes were observed in the ceiling tile in the northeast and southeast corners of the north gymnasium on 11/30/09.
In the hallway between the north and south gymnasiums a ceiling tile was observed missing on 11/30/09.
Ceiling tiles were observed as missing or moved from their location in the old lunch room on the first floor in the northern part of the building. (b) (4) chips were observed stored in this room on 11/30/09.
On 11/30/09, in the hallway running north/south and the attached stairwell on the northern end on the second floor running from room 301 to 307 there are ceiling tiles missing. Foods, such as (b) (4) Pasteurized Processed Cheese Spread and (b) (4) Cookies, are stored in various areas in the southern half of the hallway.
On 11/30/09, in room 310 a ceiling tile was observed to have fallen from the ceiling. A portion was observed lying on a desk still in the room; this portion appeared to have a black colored mold-like substance on it.
On 11/20/09 and 11/30/09, the band room and attached rooms located on the second floor at the northeastern most point of the building, multiple ceiling tiles were observed to have fallen into the room. The ceiling tiles present on the ground in these rooms were observed to have a black and white colored mold-like substance on them.
EMPLOYEE(S) SIGNATURE: Maria E. Kuhn, Consumer Safety Officer (MEK), Frank E. Sedzielarz, Consumer Safety Officer, Karla J. Youngberg, Consumer Safety Officer, Sandra Sejdinovic, Consumer Safety Officer, Tara C. Singh, Consumer Safety Officer (TCS), Paola E. Lathrop, Consumer Safety Officer, Amy L. McIntyre, Consumer Safety Officer (AM)
DATE ISSUED: 12/21/2009
FORM FDA 483 (09/08) PREVIOUS EDITION OBSOLETE INSPECTIONAL OBSERVATIONS PAGE 6 OF 8 PAGES

\* Fuente:

http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM200841.pdf [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012]



Yara Linares Gómez

Anexo III
Ejemplo de una forma FDA 483: Inspectional Observations\*

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DISTRICT ADDRESS AND PHONE NUMBER: 250 Marquette Avenue, Suite 600, Minneapolis, MN 55401
DATE(S) OF INSPECTION: 11/17/2009 - 12/21/2009\*
FEI NUMBER: 3007926870
TO: Mark A. Reisdorf, President
FIRM NAME: Mid-States Closeouts, Inc
STREET ADDRESS: 254 S Chestnut St
CITY, STATE, ZIP CODE, COUNTRY: Ellsworth, WI 54011
TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED: Warehouse
OBSERVATION 3
Failure to remove litter and waste and cut weeds or grass that may constitute an attractant, breeding place, or harborage area for pests, within the immediate vicinity of the plant buildings or structures.
Specifically, the following possible harborage areas for pests were observed on 11/23/09 and 11/30/09:
- In the northeast corner of the building, near the machine room, a pile of wood and other miscellaneous items these items include: a pallet against the wall with bricks stacked on it, vegetation, buckets, ladders, and other miscellaneous debris were noted in front of and around the overhead door into the building.
- Wooden pallets were observed stacked outside along the south wall of the building. Pallets were located approximately five feet from a gap in the loading dock door in the south gymnasium.
- Near door labeled 3 a pile of pallets and a cardboard box was observed along the west wall. Door labeled 4 is located approximately 30 feet from door 3; door 4 was observed to have a gap in bottom of door.
- An open bed truck containing carpet/rugs, plush toys, cardboard, and wood was backed up within one foot of the wall which is located along the northern section of the east wall. The truck bed was directly under a vent into the building.
- A pile of debris consisting of wood and plastic was observed next to the building along with vegetation along the southern section of the east wall of the building.
- Leaf litter was observed against the building along the north wall of the building.
\* DATES OF INSPECTION: 11/17/2009(Tue), 11/20/2009(Fri), 11/23/2009(Mon), 11/24/2009(Tue), 11/30/2009(Mon), 12/01/2009(Tue), 12/03/2009(Thu), 12/21/2009(Mon)
SEE REVERSE OF THIS PAGE
EMPLOYEE(S) SIGNATURE: Maria E. Kuhn, Consumer Safety Officer; Frank S. Sedzielarz, Consumer Safety Officer; Karla J. Youngberg, Consumer Safety Officer; Sandra Sejdinovic, Consumer Safety Officer; Tara C. Singh, Consumer Safety Officer; Paola E. Lathrop, Consumer Safety Officer; Amy L. McIntyre, Consumer Safety Officer
DATE ISSUED: 12/21/2009
FORM FDA 483 (09/08) PREVIOUS EDITION OBSOLETE INSPECTIONAL OBSERVATIONS PAGE 7 OF 8 PAGES

\* Fuente:

http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM200841.pdf [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012]



Yara Linares Gómez

Anexo III
Ejemplo de una forma FDA 483: Inspectional Observations\*

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DISTRICT ADDRESS / AND PHONE NUMBER: 250 Marquette Avenue, Suite 600, Minneapolis, MN 55401
DATE(S) OF INSPECTION: 11/17/2009 - 12/21/2009\*
FBI NUMBER: 3007926870
FIRM NAME: Mid-States Closeouts, Inc
STREET ADDRESS: 254 S Chestnut St
CITY, STATE, ZIP CODE, COUNTRY: Ellsworth, WI 54011
TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED: Warehouse
EMPLOYEE(S) SIGNATURE: Maria E. Kuhn, Frank S. Sedzielarz, Karla J. Youngberg, Sandra Sejdinovic, Tara C. Singh, Paola E. Lathrop, Amy L. McIntyre
DATE ISSUED: 12/21/2009
Handwritten notes: 12/21/09 gmeck

\* Fuente:

http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM200841.pdf [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012]



*Agradezco a la Sra. Emma por sus enseñanzas, amor y apoyo incondicional, que me ayudan a enfrentar adversidades, emprender nuevas metas y mejorar cada día, creo que nunca encontraré las palabras suficientes para agradecer todo lo que mi mamá hace por mí. Al Sr. Felix que ha sido un modelo ejemplar y padre para mí. A mi abuelita y tías Gloria y Estela por estar cerca de mí y muy especialmente a mi tía Olga que siempre me han dado su apoyo y comprensión sin importar la distancia.*

*Gracias a mis compañeros de la Facultad de Química, con quienes compartí momentos y aprendizajes que permanecerán en mi memoria para siempre, independientemente de volverlos a ver. La lista de compañeros es muy grande, pero no puedo dejar de mencionar a Natanael, Andrea, Alejandra, Silvia, Marisol, Marco, Ana Lilia, Irazú, Jazmín, Mariana, Daniel, Cristina, Neus, Monica, Mauricio, Laura, Adriana, Carolina, Christian, Ricardo y a Monserrat, quien desafortunadamente ya no se encuentra con nosotros físicamente.*

*Agradezco también a mis colaboradores Jessica, Erika, Alejandro, Diego, Israel y Friedemann, por transmitirse sus conocimientos con lo cual se han convertido también en mis maestros y brindarme su valiosa amistad. Las enseñanzas y experiencias que me han compartido se convirtieron en grandes aportaciones para esta tesis y también lecciones de vida para mí.*

*Quiero destacar y agradecer el gran apoyo que recibí por parte de mi asesor de tesis la profesora Socorro, de los miembros del jurado asignado profesores Carolina, Ivette y Raúl para la revisión de la tesis, así como también del personal del Departamento de Exámenes profesionales y de la Profesora Norma Castellanos.*

*The last acknowledgment, but not the least. Douglas, you are a blessing in my life. There are too many wonderful things that you did and continue to do for me that I cannot even list. Without your patient and support I never could have done this. Thank you so much.*



## VIII. Referencias.

1. Michael Rogers.2010.**Webminar: The FDA’s Inspection Process.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM204971.pdf>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
2. FDA.2011.**Pathway to Global Product Safety and Quality.**[En Línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/GlobalProductPathway/UCM262528.pdf>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
3. FDA. 2012. **Global Engagement Report.** [En línea]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM298578.pdf>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
4. FDA. 2009. **FDA Expands Presence Outside U.S. with Opening of Mexico City Post.** [En línea]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm194165.htm> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
5. Susan Laska. 2011. **Webminar: FDA Webinar on Foreign Inspections.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm254903.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
6. FDA. 2011. **Background on the FDA Food Safety Modernization Act (FSMA).** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FSMA/ucm239907.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
7. U.S.Government. 2011. **Public Law 111–353.** [En línea]. Disponible: <<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-111publ353/pdf/PLAW-111publ353.pdf>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
8. FDA. 2009. When and why was FDA formed? [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm214403.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
9. FDA.2010. **How did the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act come about?.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm214416.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].



10. FDA.2010. **Significant Dates in U.S. Food and Drug Law History.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Milestones/ucm128305.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
11. FDA. 2010. **FDA Overview.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm192695.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
12. FDA. 2012. **What We Do.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
13. FDA. 2012. **What does FDA regulate?.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194879.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
14. FDA. 2012. **What doesn't FDA regulate? How do I contact the agencies that do?.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm203499.htm>>. [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
15. U.S. Government. 2011. **United States Government Manual.** [En línea]. Disponible: <<http://www.gpo.gov/fdsys/browse/collection.action?collectionCode=GOVMAN>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
16. FDA. 2012. **About the FDA Organization Charts .** [En línea]. Disponible:<<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/UCM291886.pdf>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
17. FDA. 2010. **How many people are employed by FDA and in what areas do they work?.** [En línea]. Disponible <<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm213161.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
18. FDA.2012. **FDA Globalization.** [En línea].Disponible: <http://www.fda.gov/InternationalPrograms/FDABeyondOurBordersForeignOffices/default.htm> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
19. Mark J. Hanson, et al. 2004. **Overview of Confidentiality Agreements .** [En línea]. Disponible: <<http://www.extension.iastate.edu/agdm/wholefarm/html/c5-80.html>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012]
20. FDA. 2012. **Confidentiality Commitments.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/InternationalPrograms/Agreements/ConfidentialityCommitments/default.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].



21. Darrell A. Posey, Graham Dutfield. **Beyond Intellectual Property**. International Development Research Centre.1996. Página 70
22. FDA. 2012. **Memoranda of Understanding and Other Cooperative Arrangements**. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/InternationalPrograms/Agreements/MemorandaofUnderstanding/default.htm> > [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
23. FDA. 2012. **Domestic MOUs**. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/PartnershipsCollaborations/MemorandaofUnderstandingMOUs/DomesticMOUs/default.htm> > [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
24. FDA. 2012. **Academia MOUs**. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/PartnershipsCollaborations/MemorandaofUnderstandingMOUs/AcademiaMOUs/default.htm> > [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
25. FDA. 2012. **Non-Profit MOUs**. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/PartnershipsCollaborations/MemorandaofUnderstandingMOUs/OtherMOUs/default.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
26. Sharon Smith Holston. 2009. **Pharmaceutical Good Manufacturing Practices (GMPs)** . [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm115097.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
27. FDA. 2011. **CFR - Code of Federal Regulations Title 21** . [En línea]. Disponible: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm> > [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
28. ICH. 2012. **History**. The Need to Harmonise. [En línea]. Disponible: <<http://www.ich.org/about/history.html>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
29. FDA. 2009. **Harmonization and Multilateral Relations**. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/InternationalPrograms/HarmonizationInitiatives/default.htm> > [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
30. Norma 19011:2011 **“Guidelines for Auditing Management Systems”**. 2011.
31. ASQ. **Asq Auditing Handbook**. ASQ Quality Press.2005
32. FDA. 2010. **What does FDA inspect?**. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194888.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].



33. FDA. 2011. **Inspection Classification Definitions.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/ucm223231.htm> > [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
34. FDA. 2012. Subchapter 1.9 - Office of Regulatory Affairs. Chapter 1 - Administration. Inspections. Investigations Operations Manual. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/ucm122508.htm#1.9.2.2.2>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
35. FDA. 2011. **Foreign Inspection Program.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/FieldManagementDirectives/ucm056644.htm> > [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
36. FDA. 2011. **Inspection Project Area Listings.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/ucm223425.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
37. FDA. 2012. Subchapter 5.2 - Inspection Procedures. Chapter 5 - Establishment Inspections. Investigations Operations Manual. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/ucm122530.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
38. FDA. 2012. 5-1 Form FDA 482 Notice of Inspection. Chapter 5 – Exhibits. Investigations Operations Manual. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/downloads/ICECI/Inspections/IOM/ucm127428.pdf>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
39. FDA. 2011. **Foreign Food Inspection Program.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/Food/InternationalActivities/ucm211858.htm> > [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
40. FDA. 2012. Subchapter 5.1 - Inspection Information. Chapter 5 - Establishment Inspections. Investigations Operations Manual. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/ucm151267.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
41. FDA. 2012. Subchapter 5.3 - Evidence Development. Chapter 5 - Establishment Inspections. Investigations Operations Manual. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/ucm122531.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
42. FDA. 2012. Chapter 4 – Sampling. Investigations Operations Manual. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/ucm123267.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].



43. FDA. 2012. Subchapter 5.10. - Reporting - Chapter 5 - Establishment Inspections. Investigations Operations Manual. [En línea]. Disponible: < <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/ucm122529.htm#5.10.1>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
44. FDA. 2007. **Establishment Inspection Report Conclusions and Decisions.** [En línea]. Disponible: < <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/FieldManagementDirectives/ucm061430.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
45. FDA. 2012. **FDA Form 483 Frequently Asked Questions.** [En línea]. Disponible: < <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/ucm256377.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012]
46. FDA. 2012. **Inspections Database.** [En línea]. Disponible: < <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/ucm222557.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
47. FDA. 2009. **Other Laws Affecting FDA.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/ucm153119.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
48. FDA. **Code of Federal Regulations (Annual Edition).** [En línea]. Disponible: <<http://www.gpo.gov/fdsys/browse/collectionCfr.action?collectionCode=CFR>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
49. FDA. 2011. **Compliance Program Guidance Manual (CPGM)** . [En línea]. Disponible: < <http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/ucm116791.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
50. FDA. 2009. **Inspection Guides.** [En línea]. Disponible:< <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/default.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
51. FDA. 2012. **Guidances.** [En línea]. Disponible: < <http://www.fda.gov/ForIndustry/FDABasicsforIndustry/ucm234622.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
52. FDA. 2009. **Foreign Inspections.** [En línea]. Disponible: < <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ForeignInspections/default.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
53. FDA. 2010. **Guide to Inspections of Foreign Pharmaceutical Manufacturers.** [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm075021.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].



- 
54. FDA. 2012. **Investigations Operations Manual**. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/default.htm> > [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
55. FDA. 2012. Foreword 2012. Investigations Operations Manual . [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/ucm063172.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
56. FDA. 2011. **Regulatory Procedures Manual**. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/RegulatoryProceduresManual/default.htm>> [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
57. FDA. 2002. **Drug Manufacturing Inspections**. Compliance Program Guidance Manual for FDA Staff: Drug Manufacturing Inspections Program 7356.002. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm095598.htm> > [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].
58. FDA. 2012. **Enforcement Activity**. [En línea]. Disponible: <<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/ucm247813.htm> > [Fecha de Consulta: 22 Junio 2012].