



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

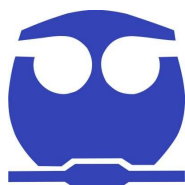
FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA: "MODELO DOCUMENTAL ISO A PARTIR DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA Y SU IMPACTO EN LOS MODELOS DE GESTIÓN".

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

LIZZETTE AVILA MARTÍNEZ



MÉXICO, D.F.

2009



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: Profra. Georgina Maya Ruiz

Vocal : Profr. Eduardo Morales Villavicenco

Secretario: Profr. Pablo Hernández Calvo

1^{er} Suplente: Profr. Francisco García Olivares

2^{do} Suplente: Pofr. Jorge Rafael Martínez Peniche

El desarrollo del siguiente trabajo tuvo lugar en las Instalaciones de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Ing. Pablo Hernández Calvo

Asesor del tema

Lizzette Avila Martínez

Sustentante

INDICE

1. OBJETIVOS	3
2 . INTRODUCCIÓN	3
2.1 Generalidades	3
2.2 Requisitos para una unidad clínica	7
2.3 Etapas de un Estudio de Bioequivalencia	8
2.3.1 Encuesta y/o entrevista de Factibilidad y Firma del contrato.	8
2.3.2 Elaboración del Protocolo	9
2.3.3 Solicitud del medicamento y la información necesaria para llevar a cabo el estudio	9
2.3.4 Conducción del Consentimiento Informado	10
2.3.5 Reclutamiento y selección de voluntarios	10
2.3.6 Elaboración de la tabla de aleatorización	11
2.3.7 Revisión por parte del Departamento de Aseguramiento de Calidad	12
2.3.8 Confinamiento de los sujetos seleccionados para el estudio	13
2.3.9 Conducción del estudio	13
2.4 Responsabilidades del Coordinador de Estudio, Responsable Sanitario y Responsable del Aseguramiento de Calidad	14

2.4.1	Coordinador de estudio	14
2.4.2	Responsable Sanitario	16
2.4.3	Responsable del Aseguramiento de Calidad	16
2.5	Norma Internacional ISO 9001:2008	18
2.5.1	Generalidades	18
2.5.2	Requisitos: sistema de gestión de la calidad	19
2.5.2.1	Requisitos generales	19
2.5.2.2	Requisitos de la documentación	19
2.6	Modelo Documental ISO	21
2.7	Modelos de Gestión de la Calidad Total	23
2.7.1	Modelo Deming	23
2.7.2	Modelo Malcom Baldrige	24
2.7.3	Modelo Europeo de Excelencia en la Gestión	25
2.7.4	Modelo Iberoamericano de Excelencia en la Gestión	26
2.8	Panorama general en materia del modelo ISO 9001:2008	27
3.	MODELO DOCUMENTAL ISO A PARTIR DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA	28
4.	DISCUSIÓN	36
5.	CONCLUSIONES	37
6.	REFERENCIAS	38

1. OBJETIVOS

- Describir de manera general los elementos que conforman un Estudio de Bioequivalencia y definir su importancia dentro del mercado.
- Desarrollar un modelo documental ISO a partir de un Estudio de Bioequivalencia.
- Determinar el impacto que tiene el modelo documental ISO a partir de un Estudio de Bioequivalencia en los Modelos de Gestión.

2.- INTRODUCCIÓN

2.1 Generalidades

Los medicamentos son toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que poseen efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios, que se presentan en forma farmacéutica y se identifican como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas; los cuales han permitido importantes mejoras en la salud y en la calidad de vida del hombre y de la sociedad actual.⁵

La producción y el consumo de medicamentos en el mundo se encuentran marcadamente concentrados en los países desarrollados. Algunos países desarrollados y ex-socialistas generan el 89% de la producción de medicamentos. Estudios que comparan el gasto en medicamentos en los países desarrollados con el de los países subdesarrollados, muestran que a los primeros les corresponde más del 70% del consumo mundial de los productos farmacéuticos. Los países subdesarrollados dedican una proporción excesiva de sus presupuestos de salud a la adquisición de medicamentos; en especial los países de América Latina quienes aplican aproximadamente el 25% de su presupuesto en salud a la adquisición de productos farmacéuticos, mientras que los países desarrollados de América del Norte, de Europa Occidental y Europa Oriental gastan aproximadamente el 15% de los recursos destinados a salud en la obtención de medicamentos.^{11,16}

Hoy en día el acceso a los medicamentos representa uno de los retos más importantes para los sistemas de salud. La mayoría de estos sistemas de salud, enfrentan problemas para disponer de cantidades suficientes de medicamentos, así como para lograr su utilización en forma racional. Por otro lado, la industria farmacéutica se encuentra en transición debido a la globalización y al avance tecnológico, que representan los principales retos dentro del mercado farmacéutico.^{14,15}

Es importante distinguir entre dos giros que puede tener una empresa productora de fármacos: aquel enfocado a la investigación y el desarrollo de nuevas moléculas que se traducen en medicamentos temporalmente protegidos por patentes y, al dirigido a la competencia en la producción de medicamentos genéricos una vez que expira la patente del principio activo.^{14,15}

Ante la necesidad de disminuir el gasto en atención médica, la participación de medicamentos genéricos aumenta en la medida en que los esquemas médicos de los sistemas de salud tienden a favorecer su financiamiento, siempre que éstos sean más costo-efectivos con respecto a los medicamentos innovadores. La presencia y competitividad de la industria de genéricos radica en su capacidad de ofrecer productos de probada seguridad y eficacia a un costo más bajo al evitarse los costos asociados a la inversión en investigación y desarrollo.^{15,17}

El abordaje de los medicamentos genéricos desde el punto de vista de la intercambiabilidad se basa en la demostración de que dos medicamentos pueden ser utilizados indistintamente debido a que producirán el mismo efecto terapéutico esperado. Existen muchas formas de demostrar equivalencia terapéutica entre dos productos que tienen el mismo principio activo y puede ser demostrada o inferida utilizando distintos mecanismos. Es la normatividad vigente en un país la que define los mecanismos a seguir para garantizar la calidad de los medicamentos genéricos.^{14,15,17}

Una política de genéricos debe incorporar la exigencia de pruebas de bioequivalencia a todos los productos competidores para garantizar su eficiencia y calidad. Uno de los principales requisitos para asegurar la calidad es el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.^{2,17}

El Consejo de Salubridad General ha determinado que para realizar las pruebas de intercambiabilidad se incorpore la figura de Tercero Autorizado.

La Secretaría de Salud, a través de la COFEPRIS es la encargada de emitir las autorizaciones a Terceros Autorizados. En los últimos años la COFEPRIS ha establecido procedimientos para coordinar y controlar el proceso de autorizaciones de terceros autorizados basándose en la evaluación de la capacidad técnica y calidad de resultados, apegada a las normas internacionales ISO para Laboratorios de Prueba, Unidades de Verificación y Unidades para Intercambiabilidad de Medicamentos (NMX-EC-17025-IMNC-2000, NMX-EC-17020-IMNC-2000 y NOM 177-SSA1-1998 respectivamente).^{18,19}

Actualmente la COFEPRIS autoriza como Terceros Autorizados a los siguientes tipos de establecimientos:

1. Laboratorios de Analíticos.
2. Unidades de Muestreo y Verificación de Establecimientos.
3. Unidades de Intercambiabilidad de medicamentos.

Las unidades de intercambiabilidad de medicamentos pueden ser:

- Unidades Clínicas que realizan estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad.
- Unidades Analíticas que realizan estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad.
- Unidades Analíticas que realizan estudios de Perfiles de Disolución.

Una unidad puede tener autorización en uno, dos o tres de los rubros anteriores.^{18,19}

La Bioequivalencia entre medicamentos administrados por una misma ruta extra vascular, puede ser evaluada comparando parámetros farmacocinéticos relacionados con la biodisponibilidad, la cantidad absorbida y la velocidad de absorción. Dos medicamentos pueden ser comparados cuando uno de ellos es considerado como de referencia.¹

Para este efecto la NOM 177 SSA1-1998, marco normativo mexicano para Estudios de Bioequivalencia, establece como medicamento de referencia al medicamento indicado por Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra comercialmente disponible y el cual es seleccionado conforme al siguiente listado en el orden en que aparecen:

- 1.-Medicamento innovador.
- 2.-Producto cuya bioequivalencia esté determinada.
- 3.-Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad.
- 4.-Producto con una correlación *in vitro-in vivo* establecida.²

Un estudio de Bioequivalencia comprende tres fases: la Fase Clínica, la Fase Analítica y la Fase Estadística.

La Fase Clínica incluye la selección de voluntarios sanos, la administración del medicamento y la obtención de muestras sanguíneas, mientras que la Fase Analítica comprende la cuantificación del principio activo presente en las muestras biológicas, en la Fase Estadística se realiza el tratamiento estadístico de los resultados y finalmente se obtiene la conclusión sobre la bioequivalencia del producto de prueba.^{1,13}

El presente trabajo está basado en los requerimientos y operaciones de un centro donde se desarrolla la Fase Clínica de un estudio de Bioequivalencia.

2.2 Requisitos para una unidad clínica

De acuerdo con la NOM 177-SSA1-1998 las unidades clínicas deben cumplir con lo siguiente:

- Tener personalidad jurídica propia.
- Acreditar la designación para funcionar como tercero autorizado.
- Las áreas de trabajo deben contar con el número de camas necesario de acuerdo al número de voluntarios participantes en el estudio, un lugar para recreación, comedor, baños, consultorios, área de enfermería, de toma de muestras, de almacenamiento de muestras, instalaciones para el médico de guardia, un área de archivo y un área para urgencias médicas.
- Debe disponer de áreas para almacenar las muestras biológicas cuyo acceso esté restringido y se garantice la estabilidad de la muestra.
- Contar con una fuente de energía eléctrica de emergencia.
- Contar con la estructura organizacional que permita asegurar la confiabilidad y seguridad de los datos e información generados durante el curso de los estudios.
- Debe existir la descripción actualizada de puestos, así como la evidencia documentada de la preparación y capacitación, conocimientos técnicos y experiencia para desempeñar satisfactoriamente las funciones asignadas.
- El personal debe estar sujeto a programas continuos de capacitación y entrenamiento, de los cuales se deben conservar las constancias respectivas
- El personal de nuevo ingreso debe ser capacitado para el desempeño de sus funciones y no debe ejecutar ninguna actividad para la que no fue previamente capacitado

- Se debe contar con un Responsable Sanitario, un Coordinador de estudio y un responsable del Aseguramiento de Calidad.²

2.3 Etapas de un Estudio de Bioequivalencia

Un Estudio de Bioequivalencia debe comprender las siguientes etapas:

- Encuesta y/o visita de Factibilidad
- Firma de contrato
- Elaboración del Protocolo y Consentimiento Informado
- Aprobación Comité de Ética
- Notificación Secretaría de Salud
- Solicitud del medicamento y la información necesaria para llevar a cabo el estudio
- Reclutamiento y conducción del Consentimiento Informado
- Selección de voluntarios sanos
- Revisión por parte del departamento de Aseguramiento de Calidad
- Elaboración de la carta de aleatorización
- Confinamiento de los sujetos seleccionados para el estudio
- Conducción del estudio²⁴

2.3.1 Encuesta y/o visita de Factibilidad y Firma del contrato

El Patrocinador es responsable de evaluar a cada centro prospecto para poder definir cuál de ellos cuenta con la infraestructura y recursos necesarios para la realización del estudio. Una vez elegido el centro se procede a firmar el contrato y los convenios de confidencialidad.²⁴

2.3.2 Elaboración del Protocolo

Generalmente, la elaboración del protocolo y Consentimiento Informado de un Estudio de Bioequivalencia es responsabilidad del Investigador Principal, el Patrocinador sólo realiza las correcciones u observaciones pertinentes. Una vez que ya se cuenta con el protocolo y ambas partes están de acuerdo, se procede a someterlo al Comité de Ética, quien es el responsable de dar la aprobación, observaciones o en algunos casos el rechazo del protocolo o consentimiento informado. La respuesta del Comité queda asentada en una carta, la cual debe ser archivada en la carpeta regulativa del estudio; en el caso de que el protocolo o consentimiento informado hayan sido rechazados, se procede a emitir las correcciones solicitadas.^{3, 4,24}

Una vez obtenida la carta de aprobación por parte del Comité de Ética, se realiza la notificación a la Secretaría de Salud.

El protocolo debe estar firmado por el Patrocinador, el Responsable Sanitario, Responsable de Garantía de Calidad y el Investigador Principal, un original firmado se debe conservar en la carpeta regulativa del estudio, otro es entregado al Patrocinador y se entrega uno más a la Unidad Analítica correspondiente.^{5,18,24}

2.3.3 Solicitud del medicamento y la información necesaria para llevar a cabo el estudio

Posterior a la aprobación del protocolo se realiza la solicitud del medicamento de prueba y de referencia al Patrocinador. Los medicamentos deben tener al menos un año de vigencia antes de su fecha de caducidad al momento de realizar el estudio y deben ser almacenados dentro de la unidad clínica de acuerdo a las indicaciones de la etiqueta, desde su recepción hasta dos años posteriores a la conclusión del estudio, o hasta el vencimiento de la fecha de caducidad (lo que ocurra primero), además debe almacenarse en cantidad suficiente para realizar tres veces el estudio.¹

La información solicitada es la siguiente:

- Perfiles de disolución de ambos productos (prueba y referencia) y su comparación.
- Pruebas de % de valoración y uniformidad de contenido para ambos productos, donde el porcentaje de valoración del producto prueba no debe presentar variación mayor al 5% con respecto al producto de referencia.²
- Carta de Buenas Prácticas de Manufactura, donde se indique el número de lote y la fecha de caducidad del producto.^{5,}

2.3.4 Conducción del Consentimiento Informado

De acuerdo con la FDA (Food and Drug Administration) e ICH (International Conference on Harmonisation), es responsabilidad del Investigador Principal obtener el Consentimiento Informado (CI) de cada sujeto reclutado en el estudio, antes de que se lleve a cabo cualquier actividad relacionada con un estudio.^{3,4}

El CI es un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular, después de haber sido informado sobre todos los aspectos de éste que sean relevantes para que tome la decisión de participar. El CI se documenta por medio de una forma de CI escrita, firmada y fechada. El lenguaje debe ser práctico y no técnico, entendible para el sujeto y no debe abarcar un gran número de páginas. El investigador debe proporcionar una copia con firma y fecha al voluntario y de acuerdo a la Ley General de Salud el CI debe ser firmado por dos testigos.^{3,4,5}

2.3.5 Reclutamiento y selección de voluntarios

Los voluntarios pueden llegar de manera espontánea al centro con la intención de querer participar en un Estudio de Bioequivalencia, o pueden ser reclutados por medio de anuncios, los cuales deben ser previamente aprobados por el Comité de Ética correspondiente.¹

Después de haber sido informados sobre la naturaleza del estudio y firmar la carta de CI, los voluntarios son sometidos a una evaluación y exámenes complementarios, siempre de acuerdo al protocolo y a la regulación vigente.³

La NOM- 177-SSA1-1998 establece los siguientes requisitos para que un individuo sea seleccionado:

- Los sujetos no deben presentar sensibilidad al fármaco de estudio
- Deben tener edades entre 18 y 55 años
- Un peso ± 10 % del ideal
- Deben ser sanos, lo que se determina por medio de la historia clínica, pruebas de laboratorio y gabinete. Las pruebas que la sustenten deben ser determinadas en el protocolo correspondiente de acuerdo con el perfil del producto en estudio y deben ser como mínimo: examen general de orina, química sanguínea, biometría hemática, transaminasas hepáticas, prueba de hepatitis B, VIH, radiografía de tórax y electrocardiograma.
- Los sujetos no deben tener antecedentes de drogadicción o de abuso de alcohol, café, tabaco o bebidas de cola, ni estar bajo la administración de medicamentos concomitantes.²

En caso de que alguno de los sujetos no cumpla con alguno de los requerimientos señalados por la norma y protocolo, el Investigador Principal tiene la decisión de incluir al sujeto o de descartarlo.²⁴

2.3.6 Elaboración de la tabla de aleatorización

Para poder realizar la dispensación del medicamento en un Estudio de Bioequivalencia tiene que elaborarse previamente una carta de aleatorización, en este documento se establecen las fechas en las cuales se debe llevar a cabo la dispensación, así como establecer el medicamento que le corresponde a cada individuo (prueba o referencia). Generalmente se realizan estudios cuyo diseño es cruzado, lo que indica que a cada sujeto se le administrarán de forma

alterna los dos medicamentos; esto es, si a un individuo se le administra el medicamento prueba en el primer periodo en el segundo tendrá que administrársele el medicamento de referencia. El objetivo de realizar una carta de aleatorización es mantener de forma cegada la dispensación para el personal médico y así evitar el sesgo de información.²⁴

2.3.7 Revisión por parte del Departamento de Aseguramiento de Calidad

Antes de empezar el estudio, el departamento de Aseguramiento de Calidad debe cerciorarse de que todos los sujetos cumplan con los requisitos, por ello tiene que llevar a cabo una revisión minuciosa del contenido de los expedientes, los puntos a revisar son:

- Historia clínica completa y notas clínicas de acuerdo a NOM-168-SSA1-1998.
- Verificar que las pruebas de laboratorio, gabinete y electrocardiograma estén vigentes y firmadas; de existir algún valor fuera de rango el Investigador debe declarar que éste es no significativo para que el individuo pueda participar en el estudio.
- Verificar que el consentimiento informado este completo y que exista la nota de conducción del mismo.

Otra de las responsabilidades de Aseguramiento de Calidad es la verificación del material para la toma y separación de muestras, éste debe encontrarse perfectamente identificado y acomodado.

Una vez realizado el acondicionamiento del medicamento para la administración, debe realizarse una doble verificación para evitar que tal proceso se haya hecho de manera errónea o incompleta.²⁴

2.3.8 Confinamiento de los sujetos seleccionados para el estudio

Normalmente, una noche antes de la conducción del estudio se ingresa a la unidad clínica a los sujetos seleccionados con el fin de estandarizar las condiciones de ayuno y de reevaluar a los sujetos seleccionados.

El proceso de ingreso consiste en verificar que los individuos sigan siendo elegibles, por lo que se corrobora el apego a los criterios de inclusión/exclusión descritos en el protocolo, se determina el peso y signos vitales (presión, pulso y temperatura) al momento de la admisión.¹

2.3.9 Conducción del estudio

La conducción del estudio consiste en llevar a cabo todos los procedimientos descritos en el protocolo como: toma de signos vitales, administración del medicamento, toma, separación y almacenamiento de muestras.

Los voluntarios deben permanecer al menos 8 horas en ayuno antes de la administración del medicamento. Antes de iniciar con la administración, se debe colocar un catéter en la vena periférica y éste debe mantenerse durante el tiempo requerido para la toma de muestras.

Las muestras se deben tomar de acuerdo al perfil de farmacocinética del fármaco a estudiar, la primer muestra conocida como muestra basal, debe ser tomada necesariamente antes de ser administrado el medicamento (30 minutos aproximadamente).^{1,13,24}

Todos los medicamentos administrados, así como los procedimientos para la obtención, preparación y almacenamiento de muestras deben ser registrados en un documento específico, incluyendo el nombre y/o firma de la persona encargada de realizar la actividad. Todos los tiempos de muestreo marcados en el protocolo deben llevarse a cabo y, cualquier desviación debe ser consignada en el registro correspondiente.

El fármaco debe dispensarse tal cual es descrito en el protocolo, bajo supervisión médica, por una enfermera, farmacéutico o un profesional

calificado. El médico debe verificar el estado físico de los voluntarios después de la administración del medicamento en un periodo suficiente para asegurar el soporte médico de eventos adversos fortuitos. Se deberá asegurar el estado del voluntario realizando un monitoreo de signos vitales durante todo su confinamiento. Todo evento u ocurrencia fortuita deberá ser documentada.^{1,13,24}

La unidad clínica debe contar con un médico de guardia durante el periodo de hospitalización, el cual debe estar capacitado para la conducción del protocolo de bioequivalencia, aún si no esta directamente relacionado. En este caso, el médico encargado del estudio debe ser fácilmente localizable y debe estar disponible para la resolución de posibles incurrencias. La presencia de eventos adversos, su intensidad y las medidas tomadas para su tratamiento, deben quedar registradas en el documento correspondiente siempre designando con nombre y firma a la persona a cargo para la asistenta de los voluntarios. La ocurrencia de un evento adverso serio debe ser documentada y reportada a las autoridades competentes.^{1,2,13,24}

Durante el periodo en que los sujetos se encuentren en la unidad, la dieta debe mantenerse supervisada por un nutriólogo, para evitar que interfiera con el análisis y farmacocinética del medicamento en estudio.^{1,13,}

2.4 Responsabilidades del Coordinador de Estudio, Responsable Sanitario y Responsable del Aseguramiento de Calidad

La NOM-177-SSA1-1998 establece la participación de tres figuras indispensables dentro de un Estudio de Bioequivalencia el Coordinador de Estudio, el Responsable Sanitario y el Responsable del Aseguramiento de Calidad.

2.4.1 Coordinador de estudio

Debe contar con la capacitación y/o experiencia para permitirle asumir la responsabilidad de la realización de las pruebas y análisis.

Es el responsable de elaborar o en su caso, de revisar el protocolo del estudio y asegurar la factibilidad del mismo tomando en cuenta las instalaciones y el personal disponible. Debe sancionar el programa de actividades y el desarrollo del estudio bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas que incluyen al menos las siguientes acciones:

- Asegurarse de que el protocolo esté autorizado por las autoridades competentes.
- Verificar la obtención de la Carta de Consentimiento Informado de cada sujeto que participe en el estudio.
- Definir las actividades concretas y responsabilidades del personal incluido en el estudio.
- Verificar que se registren y reporten los eventos adversos de acuerdo con lo que establece la ley, sus reglamentos y demás disposiciones aplicables.
- Informar de inmediato al Responsable Sanitario, al Centro Nacional de Farmacovigilancia y, en su caso, a la empresa o institución que solicite el estudio, de cualquier evento adverso no esperado o cualquier suceso que ponga en riesgo la salud y bienestar de los sujetos.
- Verificar el registro completo y oportuno de las actividades y mediciones durante la realización del estudio.
- Verificar que los voluntarios cumplan con los criterios de inclusión y que no estén comprometidos en algún criterio de exclusión.
- Vigilar el estado físico de los voluntarios durante y después del estudio y realizar un seguimiento posterior en caso necesario.
- Elaborar un informe final y justificar las desviaciones que se hayan hecho al protocolo.²

Nota.- La capacitación para los Coordinadores de Estudio (que en la mayoría de los casos son Médicos) consiste en cursos documentados sobre todos los

procesos involucrados en un Estudio de Bioequivalencia, así como los conocimientos básicos relacionados (T_{max} , C_{max} , ABC, etc). La experiencia es determinada por la carrera curricular.

2.4.2 Responsable Sanitario

De acuerdo al Reglamento de Insumos para la Salud el Responsable Sanitario deberá realizar las siguientes funciones:

- Supervisar que se cumpla con las buenas prácticas de laboratorio de control de calidad de los Insumos y se ajusten a los requisitos establecidos en la Norma correspondiente.
- Autorizar por escrito los procedimientos normalizados de operación.
- Verificar el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas.
- Estar presentes durante las visitas de verificación que practique la Secretaría o designar, por escrito, a quien habrá de representarlos en ellas, en caso de ausencia.⁶

2.4.3 Responsable del Aseguramiento de Calidad

Para esta figura la NOM 177-SSA1-1998 establece lo siguiente:

- Debe ser un profesional del área de la Salud
- Debe tener conocimientos en el área de regulación sanitaria.
- Debe contar con el entrenamiento o experiencia que aseguren el desempeño apropiado de sus actividades.

Sus funciones consisten en:

- Realizar una evaluación previa al estudio para verificar que la unidad clínica dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requeridos.

- Observar y vigilar la realización del estudio.
- Efectuar el seguimiento del estudio y verificar:
 - a) que la selección de los sujetos se realizó de acuerdo al protocolo,
 - b) que se obtuvo la carta de consentimiento informado de los sujetos que participen en el estudio,
 - c) que el coordinador realice el estudio de acuerdo con el protocolo y que documente las modificaciones, si las hay,
 - d) que se cumple con las Buenas Prácticas Clínicas
 - e) que los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan bajo las condiciones indicadas y que se llevan a cabo los registros de contabilidad correspondientes,
 - f) que la administración de los medicamentos de prueba y de referencia, toma de muestra y evaluación de los sujetos, se lleva a cabo en los tiempos establecidos en el protocolo, y en caso de existir desviaciones éstas se documenten,
 - g) que los datos se registren oportunamente en los formatos de los reportes de caso o, en su caso, que correspondan a los documentos fuente,
 - h) que los eventos adversos se documenten y se informen oportunamente,
 - i) que el manejo y almacenamiento de muestras se realice de acuerdo con los procedimientos establecidos.
- Asegurar que los documentos que se generen durante el estudio incluyan la fecha, el nombre del estudio, el número de la página y en su caso, las desviaciones al mismo; así como las acciones recomendadas y ejecutadas para resolver el problema.
- Asegurar que los datos registrados sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.

- Informar de inmediato al Coordinador del estudio y al Responsable Sanitario cualquier anomalía que comprometa la confiabilidad o la veracidad de los resultados del estudio.
- Elaborar un informe final de Aseguramiento de Calidad del estudio.²

Al finalizar la fase clínica del estudio se procede al análisis de las muestras, y posteriormente al análisis de los resultados estadísticos a fin de concluir sobre la bioequivalencia del producto prueba.

2.5 Norma Internacional ISO 9001:2008

2.5.1 Generalidades

La Norma ISO 9001:2008 promueve la adopción de un enfoque basado en procesos que cuando se desarrolla adecuadamente, mejora la eficacia de un sistema de gestión de la calidad aumentando de esta forma la satisfacción del cliente por medio del cumplimiento de sus requisitos.

Para que una organización funcione de manera eficaz, tiene que identificar y gestionar numerosas actividades relacionadas entre sí. Una actividad que utiliza recursos, y que se gestiona con el fin de permitir que los elementos de entrada se transformen en resultados, se puede considerar como un proceso. Frecuentemente el resultado de un proceso constituye directamente el elemento de entrada del siguiente proceso.

La aplicación de un sistema de procesos dentro de la organización, junto con la identificación e interacciones de estos procesos, así como su gestión, puede denominarse como “enfoque basado en procesos”.

Una ventaja del enfoque basado en procesos es el control continuo que proporciona sobre los vínculos entre los procesos individuales dentro del sistema, así como sobre su combinación e interacción.⁷

2.5.2 Requisitos: sistema de gestión de la calidad

2.5.2.1 Requisitos generales

La organización debe establecer, documentar, implementar y mantener un sistema de gestión de la calidad y mejorar continuamente su eficacia de acuerdo con los requisitos de esta Norma Internacional.

La organización debe:

- a) Identificar los procesos necesarios para el sistema de gestión de la calidad y su aplicación a través de la organización,
- b) determinar la secuencia e interacción de estos procesos,
- c) determinar los criterios y métodos necesarios para asegurarse de que tanto la operación como el control de estos procesos sean eficaces,
- d) asegurarse de la disponibilidad de recursos e información necesarios para apoyar la operación y el seguimiento de estos procesos,
- e) realizar el seguimiento, la medición y el análisis de estos procesos,
- f) implementar las acciones necesarias para alcanzar los resultados planificados y la mejora continua de estos procesos.⁷

2.5.2.2 Requisitos de la documentación

Generalidades

La documentación del sistema de gestión de la calidad debe incluir:

- a) declaraciones documentadas de una política de la calidad y de objetivos de la calidad,
- b) un manual de calidad,
- c) los procedimientos documentados requeridos en esta Norma Internacional,

- d) los documentos necesitados por la organización para asegurarse de la eficaz planificación, operación y control de sus procesos, y
- e) los registros requeridos por esta Norma Internacional.⁷

Manual de la Calidad

La organización debe establecer y mantener un manual de la calidad que incluya:

- a) el alcance del sistema de gestión de la calidad, incluyendo los detalles y la justificación de cualquier exclusión
- b) los procedimientos documentados establecidos para el sistema de gestión de la calidad, o referencia a los mismos, y
- c) una descripción de la interacción entre los procesos del sistema de gestión de la calidad.⁷

Control de los documentos

Los documentos requeridos por el sistema de gestión de la calidad deben controlarse. Los registros son un tipo especial de documento y deben controlarse de acuerdo con los requisitos citados en 4.2.4 (de la Norma).

Debe establecerse un procedimiento documentado que defina los controles necesarios para:

- a) aprobar los documentos en cuanto a su adecuación antes de su emisión,
- b) revisar y actualizar los documentos cuando sea necesario y aprobarlos nuevamente,
- c) asegurarse de que se identifican los cambios y el estado de revisión actual de los documentos

- d) asegurarse de que las versiones pertinentes de los documentos aplicables se encuentren disponibles en los puntos de uso,
- e) asegurarse de que los documentos permanecen legibles y fácilmente identificables,
- f) asegurarse de que se identifican los documentos de origen externo y se controla su distribución, y
- g) prevenir el uso no intencionado de documentos obsoletos, aplicarles una identificación adecuada en el caso de que se mantengan por cualquier razón.⁷

Control de los registros

Los registros deben establecerse y mantenerse para proporcionar evidencia de la conformidad con los requisitos así como de la operación eficaz del sistema de gestión de la calidad. Los registros deben permanecer legibles, fácilmente identificables y recuperables. Debe establecerse un procedimiento documentado para definir los controles necesarios para la identificación, el almacenamiento, la protección, la recuperación, el tiempo de retención y la disposición de los registros.⁷

2.6 Modelo Documental ISO

El Modelo Documental ISO está compuesto por cinco niveles:

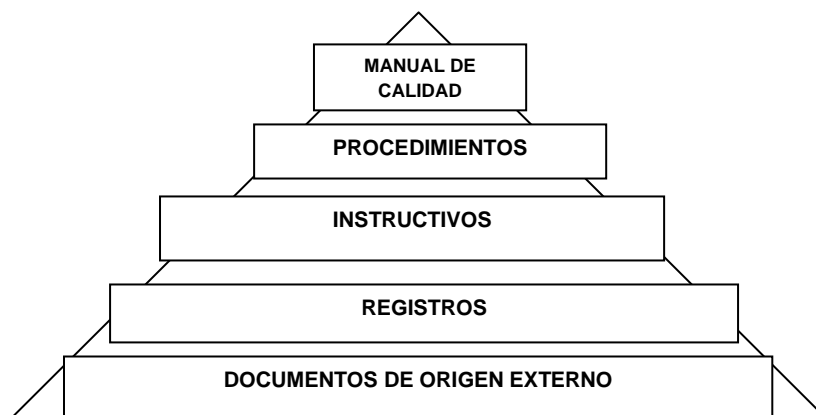


Fig. 1 Pirámide Documental ISO. Módulo II Diplomado: Gestión de Calidad ISO 9001:2008.

Nivel 1. Manual de Calidad

En éste se describe el alcance del Sistema de Gestión de la Calidad, incluyendo exclusiones. En este documento se contesta a la norma, apartado por apartado, de que manera la organización cumple con dichos requisitos.^{7,22}

Nivel 2. Procedimientos

En este nivel se describen de manera general, los procesos involucrados en el sistema (procesos por área).^{7,22}

Nivel 3. Instructivos

En este nivel se resuelven de manera metódica las operaciones que requieren ser detalladas.^{7,22}

Nivel 4. Registros

Los registros son evidencia del Sistema de Gestión de la Calidad. Existen dos tipos de registros: primarios y de calidad. Los primarios son evidencia de las actividades realizadas en cada proceso, mientras que los registros de calidad consisten en aquellos documentos para mejora continua del Sistema de Gestión de la Calidad.^{7,22}

Nivel 5. Documentos externos

Los documentos externos son todos los documentos utilizados y/ o consultados dentro de la organización pero que no son emitidos por su Sistema de Gestión de la Calidad.^{7,22}

2.7 Modelos de Gestión de la Calidad Total

El desarrollo de la Gestión de Calidad Total a nivel internacional ha dado lugar a la aparición de varios modelos de Gestión de Calidad Total. Estos modelos sirven como instrumento de autoevaluación para las organizaciones. Los organismos encargados de la gestión de estos modelos utilizan como elementos de difusión de los mismos, la entrega anual de los premios llamados “Premios a la excelencia de la gestión”. Los beneficios que pueden derivarse de su utilización para las organizaciones son:

- Establecer una referencia de calidad.
- Detectar áreas fuertes y áreas débiles.
- Conocer el camino de la mejora continua en los aspectos que conforman el modelo.
- Someterse a un diagnóstico realizado por expertos externos que aportan múltiples ideas de mejora.
- Dirigir a la organización para lograr un objetivo.
- Si se obtiene el premio, la publicidad inherente al mismo.

Existen diversos modelos pero en todos ellos subyacen los principios básicos de la Gestión de Calidad Total, es decir, las mejores prácticas en el ámbito de la gestión de las organizaciones.^{21,22,23}

2.7.1 Modelo Deming

El modelo Deming, se desarrolló en Japón en 1951 por la JUSE (Unión Japonesa de Científicos e Ingenieros). Este modelo reúne la aplicación práctica de las teorías japonesas del Control Total de la Calidad (TQC) en toda la empresa.

El principal objetivo de la evaluación es comprobar que mediante la implantación del control de calidad en toda la compañía, se obtengan buenos

resultados. El enfoque básico es la satisfacción del cliente y el bienestar público.

Este modelo reúne diez criterios de evaluación de la gestión de calidad de la organización.

1. Políticas y Objetivos.
2. Organización y Operación.
3. Educación y su difusión.
4. Flujo de información y su utilización.
5. Calidad de productos y procesos.
6. Estandarización.
7. Gestión y control.
8. Garantía de calidad de funciones, sistemas y métodos.
9. Resultados.
10. Planes para el futuro.^{22,23}

2.7.2 Modelo Malcom Baldrige

El Premio Nacional de Calidad Malcom Baldrige se creó en Estados Unidos en 1987, momento en el que la invasión de productos japoneses en el mercado estadounidense precisaba de una respuesta por parte de las organizaciones de este país. En la creencia de que la Gestión de Calidad Total es necesaria para que las organizaciones puedan competir en el mercado internacional, surge el proyecto del Premio Nacional de la Calidad Americano. La misión de este premio es:

- Sensibilizar al país y a las industrias, promocionando la utilización de la Gestión de Calidad Total como método competitivo de gestión empresarial.
- Disponer de un medio de reconocer formal y públicamente los méritos de aquellas firmas que los hubieran implantado con éxito.^{10,22}

2.7.3 Modelo Europeo de Excelencia en la Gestión

Reconociendo el potencial para la obtención de una ventaja competitiva en Europa a través de la aplicación de la Gestión de la Excelencia, 14 importantes empresas de Europa tomaron la iniciativa de crear la Fundación Europea para la Gestión de Calidad (EFQM) en 1988.^{8,20,21}

En 1991, la organización EFQM junto a la comisión de la Unión Europea y la European Organization for Quality (EQQ) desarrollaron un modelo de gestión de la calidad total llamado a ser el referencial básico para el continente europeo, el modelo EFQM.

El punto de partida fundamental para el éxito de una gestión total de la calidad es la implicación de la dirección de la empresa. Si ellos no se comprometen realmente con el logro de la calidad, el sistema está condenado al fracaso.

El modelo inicial fue modificado en 1999 y terminó denominándose “EFQM Model of Excellence”. La EFQM planea revisar el modelo europeo cada dos años para garantizar la mejora continua.

El modelo de Excelencia Europeo se basa en los resultados conjuntos de nueve criterios divididos en agentes facilitadores y resultados. Cada criterio se compone a su vez de distintos subcriterios.^{8,20,21}

Los Agentes Facilitadores describen los potenciales de la empresa. En este apartado las preguntas se basan en :

- ¿Cómo procede la empresa para el logro de la calidad total?
- ¿Se representan los potenciales de la empresa?
- ¿Se logran los resultados?
- ¿Se juzgan las medidas aplicadas y el grado de implantación de las mismas?
- ¿Se valora si se sigue un método sistemático?
- ¿Se comprueba y evalúa el sistema con periodicidad teniendo siempre como objetivo la mejora continua?

En cambio, en los resultados el enfoque de las preguntas es el siguiente:

- ¿De qué datos e informaciones dispone la empresa para juzgar el éxito de la misma?
- ¿Qué sistemas tiene para producirlos?
- ¿Se interesa en conocer cómo ha evolucionado la organización y qué tendencias presentan los datos en los últimos años?

Los resultados deben reflejar el efecto de los agentes facilitadores. Debe ser posible observar lo que la empresa ha logrado en los últimos años y los datos actuales de la misma. El TQM (Total Quality Management) tiene como objetivo principal el logro de los beneficios de la empresa a largo plazo, y éste es únicamente un objetivo alcanzable si se cuenta con clientes y empleados satisfechos.

La EFQM tiene una doble misión:

- Apoyar a las empresas europeas en su gestión para acelerar el proceso de convertir a la calidad en un elemento decisivo para obtener una ventaja competitiva global.
- Estimular y ayudar a todos los estamentos de Europa Occidental a participar en actividades con tendencia a mejorar la calidad y promover la cultura de calidad. ^{8,20,21}

2.7.4 Modelo Iberoamericano de Excelencia en la Gestión

El Modelo Iberoamericano de Excelencia en la Gestión es un modelo supranacional que trata de crear un punto de referencia único en el que se encuentren reflejados los distintos modelos de excelencia nacionales de los países iberoamericanos.

Este modelo es aplicable a empresas privadas e instituciones públicas de todo tipo de sector de actividad y tamaño, y sirve como referencia para evaluar una organización, establecer planes de progreso, identificar sus fortalezas y áreas

de mejora, y funciona como una poderosa fuente de información para el desarrollo y la planificación estratégica.

El Modelo sirve también como referencia para el Premio Iberoamericano de la Calidad.^{9,22}

2.8 Panorama general en materia del modelo ISO 9001:2008

La industria farmacéutica se caracteriza por tener un marco normativo amplio y exigente, sin embargo, en materia de modelos ISO 9001 es un área que se ha mantenido sin la actualización pertinente. Los sistemas de calidad implantados en este sector son en muchos de los casos, poco desarrollados y poco funcionales. Si bien es cierto que la normatividad aplicada a este ramo hace que los productos cumplan con los requisitos para su comercialización, esto no significa que se trabaja bajo un sistema de calidad y mucho menos que se realiza la mejora continua de los procesos.

Una unidad clínica trabaja directamente para la industria farmacéutica por lo que es razonable pensar que existe un retraso similar en la utilización de estos modelos. Para la implementación de un sistema ISO 9001 es necesario, entre otras cosas, contar con el personal implantador debidamente capacitado para no obtener sistemas escuetos y poco funcionales.

La importancia de este trabajo reside principalmente en la obtención de un modelo documental incluyendo tanto los requisitos de la Norma ISO 9001:2008 como los aplicables de acuerdo a las operaciones de la empresa.

3. MODELO DOCUMENTAL ISO A PARTIR DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

De acuerdo a la pirámide documental ISO, como punta del sistema se debe contar con un Manual de Calidad que defina de forma detallada el cumplimiento con cada uno de los puntos citados en la norma, como parte del segundo nivel deben existir los procedimientos estandarizados suficientes para evitar variabilidad en las operaciones de cada proceso; como parte del tercer nivel, se debe contar con los instructivos necesarios que sean desplegados de las actividades que requieran ser más específicas o detalladas, se debe tener como parte del cuarto nivel, los registros que funcionan como evidencia de las actividades realizadas durante el proceso; y por último como parte del quinto nivel, se debe controlar la circulación de los documentos que no sean emitidos por el sistema de Gestión de Calidad (documentos de origen externo).

De acuerdo a los requerimientos propios de un Estudio de Bioequivalencia y a los requerimientos normativos ISO, el Manual de Calidad debe contener los siguientes puntos:

- Alcance del Manual
- Misión, Visión y Valores de la Organización
- Política y Objetivos de Calidad
- Identificación de departamentos y/o procesos y la interacción entre ellos

Además de establecer la manera en que la organización cumple con los siguientes requisitos:

- Responsabilidades y compromisos de la Dirección
 - a) compromiso de la dirección,
 - b) enfoque al cliente,
 - c) política de la calidad,
 - d) planificación,

- e) responsabilidad, autoridad y comunicación,
- f) revisión por la dirección.
- Gestión de los recursos
 - a) provisión de recursos,
 - b) recursos humanos,
 - c) infraestructura,
 - d) ambiente de trabajo.
- Realización del producto
 - a) planificación de la realización del producto,
 - b) procesos relacionados con el cliente,
 - c) compras,
 - d) control de los dispositivos de seguimiento y de medición,
 - e) producción y prestación del servicio.
- Medición, análisis y mejora
 - a) seguimiento y medición,
 - b) control del producto no conforme,
 - c) análisis de datos,
 - d) mejora.

Los procedimientos sugeridos para dar cumplimiento a los puntos señalados en la Norma ISO 9001:2008 son los siguientes:

- Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración de Procedimientos. (Procedimiento Maestro que establece los puntos necesarios para la elaboración de un procedimiento).

- Procedimiento Normalizado de Operación para el Control de Documentos. (Se define como se revisan, autorizan y actualizan los documentos).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Control de Cambios. (Se establece la manera en que se realizan y registran los cambios a cualquier proceso y/o documento).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Control de Registros. (Se establece el control, vigencia y cualquier disposición aplicable a los registros).
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Revisión por la Dirección.(Se establece la manera en que la Dirección realiza las revisiones correspondientes al punto 5.6 de la norma)
- Procedimiento Normalizado de Operación para Recursos Humanos.(Se establece como el área maneja la contratación de personal, evaluaciones de desempeño, etc.,)
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Capacitación del Personal. (Se establece como RH o el área correspondiente, debe llevar a cabo la capacitación tanto para el personal de nuevo ingreso como para las capacitaciones de reforzamiento).
- Procedimiento Normalizado de Operación para establecer los Requisitos Relacionados con Proveedores. (Se definen todos los requisitos y/o condiciones que debe cumplir un proveedor).
- Procedimiento Normalizado de Operación para los Procesos Relacionados con el Cliente. (Se establecen los lineamientos aplicables a los procesos con el cliente).
- Procedimiento Normalizado de Operación para establecer la Comunicación con el Cliente. (Se establece cuál o cuáles serán las vías para comunicarse con el cliente).

- Procedimiento Normalizado de Operación para la Planificación del Diseño y Desarrollo del Producto. (Se establece la manera en que se diseña y desarrolla un estudio y/o protocolo).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Proceso de Compras. (Se establecen los lineamientos para el proceso de compras).
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Verificación de Adquisición de Productos. (Se establece la forma en cómo se supervisa la compra de productos).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Control de Producción y Prestación de Servicio. (Se establece la forma en que se debe ofrecer el servicio).
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Identificación y Trazabilidad. (Se establece la manera en que el centro identifica las muestras y/o productos, y cómo se le da trazabilidad al proceso).
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Propiedad del Cliente. (Se establece la forma en que se cuida y protege la propiedad del cliente).
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Preservación del Producto. (Se establecen los lineamientos a seguir para preservar el producto).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Control de Dispositivos de Seguimiento y Medición. (Se establecen los periodos para mantenimiento, calibración y/o calificación para los dispositivos de medición).
- Procedimiento Normalizado de Operación para Monitorear la Satisfacción del Cliente. (Se establece la manera en que el centro conocerá la satisfacción del cliente).

- Procedimiento Normalizado de Operación para la Realización de Auditorías Internas. (Se establecen los lineamientos necesarios para llevar a cabo una auditoría interna).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Seguimiento y Medición de los Procesos. (Se establece la manera en que se le dará seguimiento a los procesos, como el monitoreo de muestras durante el envío a la Unidad Analítica).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Seguimiento y Medición del Producto. (Se establece la manera en que el centro le da el seguimiento al informe final de un estudio de Bioequivalencia).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Control del Producto No Conforme. (Se establece la forma en cómo el centro controla o restablece el producto No conforme).
- Procedimiento Normalizado de Operación para Acciones Correctivas. (Se establecen los pasos a seguir para reportar las acciones correctivas realizadas durante una desviación).
- Procedimiento Normalizado de Operación para Acciones Preventivas. (Se establecen los lineamientos para generar acciones preventivas generadas a partir de una desviación).

De acuerdo a las actividades propias de una unidad clínica para Estudios de Bioequivalencia los Procedimientos Normalizados de Operación mínimos requeridos son:

- Procedimiento Normalizado de Operación para el Manejo de Residuos. (Se establecen los puntos clave para el manejo de residuos dentro de la unidad clínica).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Control de Equipos e Instrumentos. (Se establecen los lineamientos para el mantenimiento, calibración y/o calificación de los equipos e instrumentos utilizados en un estudio de bioequivalencia).

- Procedimiento Normalizado de Operación para el Control de Temperatura y Humedad. (Se establecen las condiciones de almacenamiento de los productos farmacéuticos y la manera en cómo y cuando se determinan).
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Dispensación, Almacenamiento y Disposición final de medicamento. (Se establecen los lineamientos para realizar la dispensación, almacenamiento y disposición final del medicamento utilizado para un estudio de bioequivalencia).
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Conducción del Consentimiento Informado. (Se establecen los puntos a seguir para realizar la conducción del Consentimiento Informado).
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Toma, Preproceso y Almacenamiento de muestras sanguíneas. (Se establecen los lineamientos para la toma, preproceso y almacenamiento de las muestras sanguíneas obtenidas en un estudio de bioequivalencia).
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Selección de Voluntarios Sanos. (Se establecen los pasos a seguir para la selección de voluntarios sanos).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Reporte y Seguimiento de Eventos Adversos. (Se establecen los lineamientos para reportar y dar seguimiento a los eventos adversos presentados en un estudio de bioequivalencia).
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Toma de Signos Vitales y Electrocardiograma. (Se establecen los lineamientos para la toma de signos vitales y electrocardiograma durante la selección, conducción y egreso de voluntarios de un estudio de bioequivalencia).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Manejo de Urgencias Médicas. (Se establecen los pasos a seguir durante una urgencia médica mientras se conduce un estudio de bioequivalencia).

- Procedimiento Normalizado de Operación para el Manejo de Contingencias. (Se establecen los pasos a seguir durante una contingencia).
- Procedimiento Normalizado de Operación para el Monitoreo de un Estudio de Bioequivalencia. (Se establece la forma en que se realiza el monitoreo por parte del departamento de calidad).
- Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración del Informe Final. (Se establece el formato y los puntos esenciales que debe contener el informe final).

Ya que los instructivos son desplegados de aquellas actividades que requieren ser muy específicas o detalladas como la utilización de equipos, los instructivos que debe contar una unidad clínica y que son aplicables para la realización de estudios de bioequivalencia son los referentes a los siguientes equipos e instrumentos:

- Centrífuga. (Utilizada para la separación de las muestras sanguíneas).
- Ultracongelador. (Utilizado para la conservación de las muestras sanguíneas previamente separadas).
- Electrocardiógrafo. (Utilizado para obtener el electrocardiograma para la selección de voluntarios sanos).
- Esfigmomanómetro. (Utilizado para obtener la presión sistólica y diastólica, en la selección, conducción y egreso de voluntarios en un estudio de bioequivalencia).
- Báscula. (Utilizada para obtener el peso en la selección y confinamiento de los voluntarios).
- Estadímetro. (Utilizado para obtener la estatura en la selección y confinamiento de los voluntarios).

- Termómetro digital. (Utilizado para el monitoreo de las muestras durante el envío a la unidad analítica).
- Reloj maestro. (Utilizado para la toma de muestras de acuerdo a los tiempos especificados en el protocolo).
- Estetoscopio. (Utilizado para determinar la presión sistólica y diastólica de los voluntarios).

Los registros son evidencia documentada de las actividades realizadas y por tanto, los registros existentes dentro de la unidad clínica deben ser aquellos desplegados del cumplimiento de las actividades descritas en cada uno de los PNO's citados anteriormente.

Los documentos externos que están en circulación dentro de la unidad clínica y para los cuáles se debe determinar un control son los siguientes:

- NOM-168-SSA1-1998, Del expediente Clínico.
- NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo
- NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- Reglamento en Materia de Investigación para la Salud.

- Reglamento de Insumos para la Salud.
- Buenas Prácticas Clínicas (ICH).
- Código de Regulaciones Federales (CFR).

4. DISCUSIÓN

Hoy en día, los medicamentos denominados como genéricos intercambiables han ofrecido ser una fuente muy importante de negocio, tanto para las unidades clínicas y analíticas también conocidos como terceros autorizados, como para los laboratorios farmacéuticos. A los primeros por representar un aumento en los ingresos laborales y monetarios y, a los segundos por ofrecer tener una opción más en el mercado.

En el Modelo Documental propuesto se contemplan tanto los requisitos ISO como los propios de operación para una unidad clínica, lo que implica presentar una larga lista de documentos; sin embargo, se espera que esto de una clara visión de lo que se necesita para dar cumplimiento a cada uno de los puntos involucrados.

El Modelo Documental propuesto ofrece ciertas ventajas:

1. Obliga al personal responsable a actualizar debidamente todos los documentos involucrados.
2. Obliga al personal responsable del Departamento de Calidad a tener el manejo y control sobre todos los documentos relacionados.
3. Ofrece ser la base para adquirir el compromiso de implantar el Sistema ISO, teniendo como meta la obtención del certificado correspondiente.
4. Ofrece ser una herramienta muy útil para evitar hallazgos en las auditorías realizadas por los patrocinadores.
5. Ofrece ser una herramienta que pueda ser difundible a todos los procesos y/o negocios de la empresa.

Se puede mencionar que la facilidad para desarrollar el Modelo Documental ISO depende en gran medida del buen funcionamiento del Sistema de Gestión de Calidad, sin embargo, su desarrollo puede ser una muy buena herramienta para fortalecer y consolidar dicho sistema.

5. CONCLUSIONES

Los estudios de bioequivalencia tienen como principal objetivo evaluar las especialidades genéricas con el fin de garantizar su seguridad y eficacia; el punto es garantizar la posibilidad de sustituir el medicamento original (medicamento de referencia) por un medicamento genérico una vez que el periodo de vigencia de las patentes han concluido sin menoscabo de su seguridad y eficacia

Gracias al crecimiento en el número de empresas dedicadas a la fabricación de genéricos intercambiables, las unidades clínicas y analíticas han tenido que demostrar su competitividad; en este sentido, el desarrollar un modelo Documental ISO fortalecería en gran medida el Sistema de Gestión Calidad de la empresa, habilitando además, la posibilidad de implantar el sistema ISO en su totalidad para obtener una mejor posición en el mercado.

El impacto del Modelo Documental ISO a partir de un Estudio de Bioequivalencia en los Modelos de Gestión es sin duda significativamente importante, ya que puede ser utilizado como una herramienta que consolide el manejo, control y actualización de toda la documentación involucrada; obteniendo así una reducción importante en los hallazgos de auditorías, además de ofrecer seguridad y confianza al cliente sobre el trabajo realizado en la unidad clínica. De esta forma, podría demostrarse la competitividad de la unidad clínica para realizar Estudios de Bioequivalencia.

6. REFERENCIAS

1. Manual for Good Bioavailability and Bioequivalence Practices. Volume I. Brazilian Sanitary Surveillance Agency.
2. NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
3. Curso de Good Clinical Practices impartido por Sanofi-Aventis 04, 05 y 06 de marzo de 2009.
4. Code of Federal Regulations. Title 21, Part 50, 54, 56
5. Ley General de Salud. Título Decimosegundo, Capítulo IV y Título Quinto, Capítulo Único.
6. Reglamento de Insumos para la Salud.
7. Norma ISO 9001:2008.
8. European Foundation For Quality Management. <http://www.efqm.org> . [en línea] Fecha de consulta: 28 de Marzo de 2009.
9. Modelo Iberoamericano de Excelencia en la Gestión. www.fundibeq.org/iberoamericano/ModeloIberoamericano2.html. [en línea] Fecha de consulta: 28 de Marzo de 2009.
10. Baldrige.com. www.baldrige.com. [en línea] Fecha de consulta: 03 de Abril de 2009.
11. Tobar Federico. "Economía de los medicamentos genéricos en América Latina". www.ifarma.org. [en línea]. Fecha de consulta: 05 de Abril de 2009.
12. Food and Drug Administration. www.fda.gov. [en línea] Fecha de consulta: 10 de Abril de 2009.
13. Genuine Research Center. Your Partner in Bioequivalence Studies. www.grc-me.com/useful_links.asp. [en línea]. Egipto. Fecha de consulta: 30 de Marzo de 2009.

14. Palma-Aguirre José Antonio. Medicamentos genéricos, biodisponibilidad y Bioequivalencia. Gas Med Mex 1998. Volumen 134.
15. Rivero-Serrano Octavio, Juan-López Mercedes. Los genéricos como recurso terapéutico. Gas Med Mex 1998. Volumen 134.
16. Garattini, L.; Tediosi, F. "A comparative analysis of generics markets in five European countries". Health policy. Amsterdam 2000.
17. Bavestrello F, Luis." Bioequivalencia ¿Debemos exigirla?". www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071610182003020100006&script=sci_arttext [en línea]. Chile. Fecha de consulta: 01 Abril de 2009
18. Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios. www.cofepris.gob.mx. [en línea]. México. Fecha de consulta: 05 de Abril de 2009.
19. Terceros Autorizados. cofepris.salud.gob.mx..nov/num3_art_1sec9.htm [en línea]. México. Fecha de consulta: 05 de Abril de 2009.
20. Total Quality Management Asesores. Modelo EFQM de Excelencia. www.tqm.es/TQM/ModEur/ModeloEuropeo.htm. [en línea]. Fecha de consulta: 28 de Marzo de 2009.
21. S. Vijandea, M.L. Alvarez, L.I. Gonzalez. "Gestión de la Calidad Total de acuerdo con el Modelo EFQM: Evidencias sobre sus efectos en el rendimiento empresarial. www.redalyc.uaemex.mx/redalyc/src/.../ArtPdfRed.jsp? [en línea] México. Fecha de consulta: 29 de Mar de 2009.
22. Diplomado en la Facultad de Química: "Gestión de Calidad ISO 9001:2000". Del 08 de Noviembre de 2008 al 01 Febrero de 2009.
23. A. J. Jauregui. "Administración de la calidad bases teóricas y metodológicas del Modelo de Calidad Total". www.gestiopolis.com/recursos/documentos/fulldocs/ger/acbtmmet.htm [en línea]. Fecha de consulta: 19 de Marzo de 2009.

24.J.F. Galan. "Plan de Calidad de la Fase Clínica de un Estudio de Bioequivalencia". 2006.CIFBIOTEC-UNEB-E-015-V.05