



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO.
RETOS EN SU IMPLEMENTACIÓN”**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

ERICK RAYMUNDO CRUZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

2019



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: PROFESORA: MIRIAM ISABEL SERRANO ANDRADE

VOCAL: PROFESORA: CECILIA FRANCO RODRÍGUEZ

SECRETARIO: PROFESOR: DAVID BRAVO LEAL

1ER. SUPLENTE: PROFESOR: PAVEL EBER BAUTISTA PORTILLA

2° SUPLENTE: PROFESORA: JESSICA LILIANA VARGAS NERI

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD UNIVERSITARIA, UNAM

M. EN C. MIRIAM ISABEL SERRANO ANDRADE

ASESORA DEL TEMA

ERICK RAYMUNDO CRUZ

SUSTENTANTE



“La vida no es fácil, para ninguno de nosotros. Pero... ¡Qué importa! Hay que perseverar y, sobre todo, tener confianza en uno mismo. Hay que sentirse dotado para realizar alguna cosa y que esa cosa hay que alcanzarla, cueste lo que cueste.”

-Marie Curie-

Agradezco infinitamente a la máxima casa de estudios la Universidad Nacional Autónoma de México y a la gloriosa Facultad de Química, por alimentar mis conocimientos y mantener vivo el pensamiento crítico, por permitirme formar parte de la comunidad que siempre ha de ver hacia el futuro, proponiendo alternativas y soluciones a los problemas nacionales, haciendo uso de los valores éticos, mismos que son el reflejo de la calidad de mi formación profesional.

Al jurado asignado por su disponibilidad y dedicación al haberse tomado el tiempo de leer, cuestionar y aportar mejoras a la presente investigación. Y de manera especial a mi asesora, por la oportunidad de recurrir a su capacidad de conocimiento y dirección, por su asertiva experiencia que la convierte en un ejemplo de profesionalismo y liderazgo. Soy admirador de tu polifacetismo.

Agradezco a mis abuelos, fundadores de familias con valores sólidos, autores de alegrías, sonrisas y admiración; de igual manera, a mis tíos, primos y amigos del ámbito académico y laboral, por los consejos y el apoyo brindado.

Dedico el presente trabajo con todo mi cariño y como pequeña muestra de mi eterno agradecimiento a mis padres, quienes con su apoyo y esfuerzo me permitieron mantenerme en el camino a esta meta. Gracias madre por tu sabio consejo, por tu confianza en mí, por ser mi ímpetu y mi voluntad, gracias padre por la enseñanza de la honestidad, tus palabras de aliento y ser quien eres. Este triunfo logrado es un triunfo compartido.

Erick Raymundo Cruz



Índice

Abreviaturas	6
Índice de Figuras	7
Índice de Tablas	7
I. INTRODUCCIÓN.....	8
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
2.1 Objetivos.....	13
2.1.1 Objetivo General.	13
2.1.2 Objetivos Particulares.	13
2.2 Justificación	13
III. MARCO TEÓRICO	14
3.1 Perspectiva General	14
3.1.1 Precedentes.	14
3.1.2 Farmacovigilancia.	18
3.1.3 Farmacovigilancia en México.	19
3.2 Marco Regulatorio En México	22
3.2.1 Marco jurídico de investigación clínica en seres humanos en México.	23
3.2.2 Ley General de Salud.....	23
3.2.3 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.	24
3.2.4 Marco jurídico de la Farmacovigilancia en México.	31
3.2.5 NOM-220-SSA1-2016 (Generalidades).	34



V. METODOLOGÍA.....	40
VI. DISCUSIÓN	41
6.1. Estudios de Farmacovigilancia en México	44
6.2 Retos en su implementación	47
VII. CONCLUSIÓN	49
VIII. REFERENCIAS.....	51



Abreviaturas

CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CPEUM	Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos
EA	Evento Adverso
EMA	European Medicines Agency
EPPV	Early-Phase Post Marketing Vigilance
ESAVI	Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación e Inmunización
FV	Farmacovigilancia
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Council on Harmonization
LGS	Ley General de Salud
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
RLGSMIS	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
PMR	Plan de Manejo de Riesgos
RAM	Reacción Adversa a Medicamentos
SRAM	Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos



Índice de Figuras

	Página
Figura 1. Pasos para reportar las Reacciones Adversas a los Medicamentos en México	20
Figura 2. Línea del tiempo de la FV en México.	21
Figura 3. Marco Regulatorio en México.	22
Figura 4. Fases de la Investigación Clínica..	28
Figura 5. Instrumentos normativos aplicables a la Farmacovigilancia.	34
Figura 6. Plan de Manejo de Riesgos.....	39
Figura 7. Flujo de Autorización de un Clínico vs un Estudio de Farmacovigilancia	45

Índice de Tablas

	Página
Tabla A. Cuadro comparativo del marco regulatorio en materia de Estudios Clínicos Fase IV vs Estudio de Farmacovigilancia.....	41



I. INTRODUCCIÓN

Con el desarrollo de la industria farmacéutica se ha puesto a disposición de la humanidad una pluralidad inmensa de medicamentos a fin de prevenir, curar y aliviar las enfermedades; ya sea a través del uso de medicamentos sintéticos, de origen biológico o más recientemente, biotecnológico. La importancia con la que cuentan dichos productos que la industria de las ciencias biológicas desarrolla, radica en que éstos tienen un impacto directo en la salud pública; por ello, en la elaboración de los mismos se pretende que brinden al público un beneficio real sin riesgos desproporcionados después de haber cumplido con altos estándares mandatorios a fin de garantizar su calidad, eficacia y seguridad; sin embargo, cada vez hay más pruebas de que una Reacción Adversa a los Medicamentos (RAM), es una causa frecuente -aunque a menudo prevenible-, del origen de una enfermedad, discapacidad o incluso en los casos mayormente infortunados el deceso de una vida.

Cuando un medicamento es comercializado en el país se tiene conocimiento de características fundamentales como las fisicoquímicas, la actividad toxicológica, la actividad farmacológica y los efectos farmacológicos en el ser humano, gracias a los estudios clínicos que ofrecen una idea clara de la eficacia del nuevo producto bajo indicaciones precisas previas a la comercialización de dicho medicamento nuevo (fases clínicas I, II y III); sin embargo, los Estudios Fase IV, por lo regular se centran en identificar los efectos no deseables aún no descritos de los medicamentos, cuantifican el riesgo de estos efectos asociado al uso de determinados medicamentos, a fin de informar a los profesionales y tomar medidas al respecto.

En ese sentido, es importante contar con mecanismos que evalúen, monitoreen y controlen el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos; es decir, un sistema bien organizado de Farmacovigilancia (FV), que permita



prevenir, reducir los efectos nocivos para el paciente y una mejora a la promoción de la salud pública.

La FV es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los Eventos Adversos (EA), las Sospechas de Reacciones Adversas a los Medicamentos (SRAM), las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM), los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI), o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

Previo a la obtención del Registro Sanitario, el manejo o gestión del riesgo en FV se realiza a partir de una cifra limitada de sujetos que resulta ser relativa en comparación al tamaño de la población objetivo. Siendo estas poblaciones restringidas en términos de edad, género y etnia, comorbilidades, interacciones medicamentosas y condiciones de uso. Aunado a que la exposición y seguimiento durante el desarrollo clínico es limitado, generando con ello problemas estadísticos asociados a la búsqueda de diversos resultados.

Dada la importancia de los estudios clínicos en materia de salud, es necesario contar con una gestión de riesgos capaz de describir lo conocido y lo desconocido acerca del perfil de seguridad de los medicamentos, así como el indicar el nivel de certeza con que la eficacia mostrada en el desarrollo clínico será observada cuando el medicamento es usado por la población objeto del estudio clínico. Así las cosas, debemos asegurarnos que a partir de que la norma entró en vigor los Estudios Fase IV cumplan con una legislación que permita verificar la calidad del estudio, la veracidad de los datos y lo más importante, la seguridad de los pacientes.

Si bien se pretende que la FV forme parte de los estudios clínicos, es importante aclarar que un estudio de FV es en sí un Estudio Clínico Fase IV por el hecho de que su desarrollo implica la participación de sujetos de investigación. Por lo



anterior, ambos términos y el desarrollo de los mismos deben ser evaluados, tratados y supervisados de la misma manera, sin pretender que la regulación sanitaria sea menos estricta para uno que para otro.

El objetivo del tema planteado para este proyecto es realizar un análisis de la situación actual que hoy en día envuelve a nuestro país en materia de FV, estrictamente hablando de los Estudios Fase IV considerando el cumplimiento de la normativa vigente, o en su defecto proponiendo acciones que simplifiquen y transparenten la implementación de dichos estudios que tienen su desarrollo en México, ya que si bien existen normas dirigidas al tema de interés como lo es la Norma Oficial Mexicana 220 (NOM-220-SSA1-2016), la cual establece los lineamientos para la instalación y operación de la FV en el territorio nacional, es importante exponer que los cambios no solo deben radicar en la actualización de guías de FV, sino que también se debe de identificar la existencia e inexistencia de puntos que contradigan a los diversos instrumentos normativos vigentes de mayor jerarquía a fin de constatar que los lineamientos generales de los Estudios de Farmacovigilancia cumplan el objetivo de explicar de manera amplia los términos que hacen mención a los aspectos prácticos para la notificación de los EA, para garantizar que el contenido que se debe incluir en el reporte de los estudios realizados en México -además de facilitar el reporte y el seguimiento adecuado de los eventos adversos durante los estudios clínicos en esta fase- respalden la calidad de los mismos.

Dada la situación actual en la que los estudios de FV han sido aprobados únicamente por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) y se ha omitido la respectiva autorización por parte de la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), es necesario corregir esta desviación. Dicho lo anterior, al existir una mayor participación de personas calificadas en el ámbito de la salud y de la investigación clínica se estaría poniendo en práctica cabalmente el principio de la FV y por consiguiente cumpliendo con el objetivo de la misma: “la seguridad”.



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien la Legislación Farmacéutica vigente en México permite una dirección correcta para los estudios clínicos, en ocasiones -como frecuentemente sucede en este y otros campos de la ciencia en materia de regulación- con el fin de atender apresuradamente las necesidades en algunos ámbitos, suelen contraerse pasos que de no tomarse en cuenta podrían traer consigo consecuencias graves; por ello, la importancia radica en que la reciente normatividad no contradiga a instrumentos normativos de mayor jerarquía, con el objetivo de asegurar la calidad de los estudios clínicos Fase IV y con ello -lo más importante-, la seguridad de los pacientes que participan en dichos estudios.

Así las cosas, la regulación en materia de estudios clínicos, se rige desde la Ley General de Salud (LGS), el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (RLGSMIS) y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, entre otros por mencionar, estableciéndose en ellos los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Caso contrario sucede en cuanto a términos de estudios de FV se refiere, pues la única herramienta regulatoria en ese sentido es la NOM-220-SSA1-2016, la cual establece los lineamientos para la instalación y operación de la FV en el territorio nacional.

Lo anterior, resulta alarmante e incongruente ya que un estudio de Farmacovigilancia es un Estudio Clínico Fase IV. En ese sentido, los estudios de FV deberían contar con el visto bueno del CNFV, así como la aprobación de los CEI y CI, pero principalmente la autorización por parte de la CAS por ser la comisión facultada para emitir autorizaciones de COFEPRIS, ya que si bien de un tiempo a la fecha el caso es contrario y ha bastado únicamente con la aprobación del CNFV para la implementación de dichos estudios, la seguridad de



las personas participes en los mismos está de por medio y con ello podría estar en riesgo su salud, cosa contraria a la misión de la COFEPRIS.

Por otro lado cabe hacer mención que la FV exige el compromiso de los profesionales de la salud así como la de los pacientes, por lo que amerita ser divulgada y de uso común para la correcta conducción de los Estudios Clínicos Fase IV, ya que como se ha visto en el transcurso de los años dichas expectativas no se han logrado cumplir satisfactoriamente.



2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo General.

- Realizar un análisis de la situación actual que hoy en día envuelve a nuestro país en materia de Estudios clínicos Fase IV partiendo de los estándares nacionales aplicables a la Farmacovigilancia.
- Contribuir a través de un análisis objetivo al correcto desarrollo de los Estudios de Farmacovigilancia implementados en México.

2.1.2 Objetivos Particulares.

- Realizar el análisis del marco regulatorio, publicaciones de interés, guías relacionadas vigentes y aplicables a los Estudios de Farmacovigilancia vs Estudios Clínicos Fase IV.
- Pormenorizar la normatividad vigente en nuestro país en materia de investigación en seres humanos.
- Describir los antecedentes, evolución y ámbitos que constituyen a la Farmacovigilancia en México.
- Identificar los retos y oportunidades de mejora, proponer acciones que la Autoridad Sanitaria pudiera considerar a fin de realizar una conducción adecuada y exitosa respecto a la implementación de los Estudios de Farmacovigilancia en nuestro país.

2.2 Justificación

El presente trabajo se realizó con la finalidad de participar y proponer mediante un análisis objetivo al correcto desarrollo de los Estudios de Farmacovigilancia implementados en México.



III. MARCO TEÓRICO

3.1 Perspectiva General

Fueron diversos los eventos que pusieron de manifiesto la necesidad de contar con un programa capaz de monitorear la seguridad del uso de medicamentos y de detectar de manera oportuna reacciones adversas graves e incluso mortales asociados al uso de los medicamentos. Sin embargo, el evento de la talidomida fue el principal detonante que evidenció la necesidad de la FV, misma que tiene su alcance en prevenir y/o reducir los efectos nocivos de los medicamentos en los pacientes con el objetivo de mejorar la salud pública al contar con mecanismos capaces de evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos. Para cumplir con lo anterior un sistema de FV debe ser capaz de tener como recurso un sistema bien organizado con talento para emplear una gestión oportuna de los riesgos e implementar herramientas para la evaluación, manejo y mitigación de los mismos, dichas herramientas deben ser aptas para generar información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos, describiendo las medidas a considerar para monitorear, prevenir y minimizar riesgos.

3.1.1 Precedentes.

A principios del siglo XX el avance en síntesis y modificación molecular permitió la obtención de moléculas de interés comercial como colorantes y algunos antibióticos, incrementando con ello el costo de los mismos comparado con el de los obtenidos a partir de una fuente natural. El interés por obtener antibióticos a partir de diferentes métodos, se generó a raíz de la demanda de los mismos durante la segunda guerra mundial.

En los años 30' se suscitó el envenenamiento de ciento siete personas, en su mayoría niños después del uso de un elixir de sulfanilamidas el cual empleaba



como solvente el dietilenglicol, a finales de los años 40's aumento el número de muertes de pacientes que habían sido anestesiados con cloroformo.

En los años 50's las características y propiedades de diversas moléculas obtenidas por medio de semisíntesis fueron empleadas para uso medicinal careciendo de una regulación desde la obtención y elaboración de los mismos, en los años 60's la asociación del dietilestilbestrol y el adenocarcinoma, el practolol y su relación con el Síndrome de Steven Johnson.

Pero sin duda el acontecimiento que dio la pauta para el nacimiento de la FV a nivel mundial fue en 1961 con la comercialización del fármaco llamado "talidomida", el cual se recetaba como calmante para las náuseas en los primeros meses del embarazo, ocasionando que miles de bebés en todo el mundo nacieran con severas malformaciones de carácter irreversible, tales como la focomelia y la amelia. Dicho suceso histórico dejo al descubierto la necesidad de contar con sistemas de vigilancia de medicamentos una vez que estos dejaban el resguardo de los estudios clínicos y comenzaban su etapa de comercialización, hecho por el cual la comunidad europea estimuló el desarrollo de sistemas de vigilancia en materia de medicamentos.

Así las cosas, en el año de 1968 a través de la iniciativa de diez países se crea el Programa Internacional de Monitoreo de medicamentos por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cual se gestiona a través del Centro de Monitoreo de Uppsala. A cincuenta años de haberse iniciado; actualmente el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS cuenta con más de 124 países miembros oficiales, entre ellos México, quien comenzó oficialmente las actividades de FV en el año de 1989 y posteriormente tras la creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) se estableció la figura del CNFV.



La seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos son la parte esencial para mantener la integridad de los pacientes: por ello la OMS y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que facilitan la pronta detección de las RAMs, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan haciendo uso de herramientas para la gestión de riesgos; entre ellas se encuentran los Planes de Manejo de Riesgos (PMR), mismos que tienen su primer antecedente entre la década de los años 1980 a 1990, cuando la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) desarrolla el primer Programa de Manejo de Riesgos, los cuales estaban orientados a la distribución restringida de algunos medicamentos, como la isotretinoína y clozapina.

En 1997, tras presentarse la Ley de Modernización de la Administración, se estableció que la misión de la FDA era *“Promover la salud pública mediante la oportuna y eficiente revisión de la investigación clínica y la implementación oportuna de acciones para la comercialización de productos regulados; respecto a los cuales, se protege la salud pública garantizando que los alimentos son seguros, saludables y se encuentran adecuadamente etiquetados; que los medicamentos de uso humano y veterinario son seguros y efectivos; que hay una garantía razonable de la seguridad y efectividad de los dispositivos diseñados para uso humano...”* Derivado de la promulgación de esta ley, surge en 1999 el documento: *“FDA Risk Management Framework Document”*, a partir de una evaluación del sistema de gestión de riesgos de los productos aprobados por la FDA. Esto resultó en la publicación del documento *“Managing the Risks From Medical Product Use”* en el cual:

- Se revisó el proceso de evaluación y aprobación del riesgo de pre-mercado, para determinar si los eventos estaban ocurriendo a una tasa mayor que en el pasado. Posteriormente se evaluaron los programas de



vigilancia y evaluación de riesgos post-comercialización para evaluar si estaban cumpliendo con su objetivo.

- Se analizaron todas las actividades de gestión de riesgos de la FDA, para evaluar el papel del Organismo en el sistema general de gestión.

En el año 2001 durante la reunión de *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, se introdujo por primera vez el concepto de "Vigilancia post-comercialización de fase temprana" (*Early-Phase Post Marketing Vigilance o EPPV por sus siglas en inglés*). Posteriormente en las reuniones de Bruselas y Londres se generó la propuesta de la Guía de ICH E2E *Pharmacovigilance Planning*, misma que se publica en su versión definitiva en septiembre del 2002, con el objetivo de "ayudar a planificar las actividades de Farmacovigilancia, especialmente en preparación para el período post-comercialización temprana de un nuevo fármaco", definiéndose con ello un método estructurado para documentar:

- Los riesgos identificados de un fármaco
- Los riesgos potenciales
- Las poblaciones potencialmente en riesgo
- Las poblaciones que no han sido estudiadas antes de la aprobación.

Esta guía también establece la planificación de las actividades de FV proponiendo en empleo de tres directrices:

- Especificación de seguridad
- Plan de FV
- Metodologías de seguridad posteriores a la aprobación.

Un año después, en mayo de 2002, la EMEA (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products por sus siglas en inglés*) y siendo actualmente EMA (European Medicines Agency), publicó recomendaciones referentes de la



FV, con implicaciones legales, destacando la implementación de programas de gestión de riesgos para la recopilación de datos de FV y la minimización del riesgo.

Casi tres años después, en marzo de 2005, la FDA publicó los documentos “*Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*” y “*Risk Minimization Action Plan*”. Los cuales brindan orientación a la industria sobre el desarrollo, implementación y evaluación de planes de acción de minimización de riesgos para los medicamentos recetados, incluyendo a los productos biológicos.

Finalmente, en febrero de 2016 la EMA publicó la última versión de la Guía de las buenas prácticas en FV y Sistema de Gestión de Riesgos.

3.1.2 Farmacovigilancia.

La FV tiene como finalidad conocer el comportamiento de los medicamentos por la necesidad de evaluar el uso, los efectos y la seguridad durante su comercialización, contribuir para mejorar la farmacoterapia en la población, así como para obtener una optimización de los recursos económicos tanto del sector público como del sector privado. Se debe realizar porque la información en medicamentos nuevos, obtenida durante la fase anterior a la comercialización con respecto a las posibles reacciones adversas es inevitablemente incompleta. Los ensayos en animales resultan ser insuficientes para predecir la seguridad de los medicamentos en humanos. Por otra parte, en los ensayos clínicos se selecciona a los pacientes, se limita su número y la duración de los ensayos, además de que las condiciones de uso difieren de las de la práctica clínica.

Con lo anterior, la información de medicamentos acerca de reacciones adversas serias, raras, crónicas o tóxicas, de su uso en grupos de riesgo potencial –tales



como niños, ancianos o mujeres embarazadas- e interacciones con otros fármacos, es reducida y en ocasiones no está disponible.

3.1.3 Farmacovigilancia en México.

En México, el programa de notificación voluntaria de reacciones adversas de medicamentos inició en el año de 1989 con la notificación de los laboratorios farmacéuticos productores de medicamentos. Posteriormente la Secretaría de Salud instituyó la FV dentro de las Reformas de Sector Salud 1995-2000, y consecuentemente dentro de este periodo en el año de 1995 estableciéndose la creación del CNF a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud dio lugar a que la FV en México comenzara debidamente su dinamismo; no obstante, los resultados no fueron los esperados ya que realizar las notificaciones de las reacciones adversas de los medicamentos no era una actividad obligatoria, por lo que fue preciso en el año de 1997 efectuar reformas a la LGS, tal es el caso del Artículo 102 con el cual la Secretaría de Salud puede autorizar con fines preventivos, terapéuticos, rehabilitatorios o de investigación, el empleo de medicamentos o materiales respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos en seres humanos.

Los cambios anteriores dieron lugar a que se incluyeran los artículos 38 y 131 en el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), los cuales apremia la notificación a la Secretaría de Salud de las RAMs y los términos bajo los cuales se permite la importación de los medicamentos para la óptima FV de los mismos; posteriormente, una vez instituida la COFEPRIS, se empleó el Programa Nacional de Farmacovigilancia.



En el año de 1999 México se integró al Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos. En ese sentido y dos años más tarde, en el 2001 el CNFV formó parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) dentro de la COFEPRIS, teniendo como objetivo recibir información de Sospechas de Reacciones Adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos por parte de los integrantes de la FV en el país, además de la evaluación, el análisis y la retroalimentación de la información. **Fig.1**



Figura 1. Pasos para reportar las Reacciones Adversas a los Medicamentos en México

El 15 de noviembre de 2004, se publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF) la NOM-220-SSA1-2002, *Instalación y operación de la Farmacovigilancia*, comenzando con ello una nueva etapa de la FV en México a partir de enero de 2005.



La actualización de la NOM-220 se realizó a principios de enero de 2013, cuando en el DOF se publicó la *NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia*, con la que de conformidad con la selección del Programa Internacional de Monitoreo del Medicamento se buscó fortalecer a la notificación espontánea, como metodología para la detección de RAMs. A partir de esta publicación se dio en México, la implementación de los Planes de Manejo de Riesgos.

En septiembre de 2016 se publicó en el DOF el *Proyecto de la NOM-220-SSA1-2015*, la cual estuvo sujeta a consulta pública durante 60 días naturales, plazo que se cumplió en noviembre del mismo año. La actualización de la NOM 220 de FV, objetiva dar origen a un sistema nacional de FV fortalecido y renovado. Con la actualización a la NOM 220-SSA1-2016, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 19 de julio de 2017, se renuevan los supuestos para la presentación de PMR, así como los requisitos para su elaboración e implementación, considerando tres categorías distintas según el riesgo del medicamento o vacuna. **Fig.2**

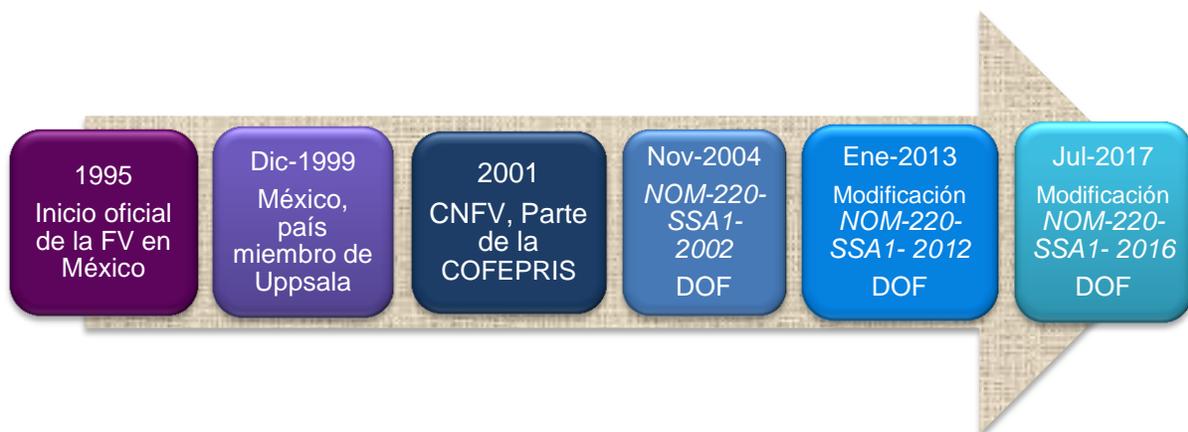


Figura 2. Línea del tiempo de la FV en México. Línea del tiempo de la FV en México. Desde la creación del CNFV hasta la publicación de la versión actual de la NOM-220-2016



3.2 Marco Regulatorio en México

En México la FV es obligatoria, y proviene de lo establecido en los instrumentos normativos, los cuales además de regir al tema de interés del presente trabajo también lo hacen en lo que materia de salud mexicana respecta, estableciendo así los lineamientos para el correcto curso de los Estudios Clínicos. La base del marco regulatorio en México es la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos (CPEUM). **Fig. 3**

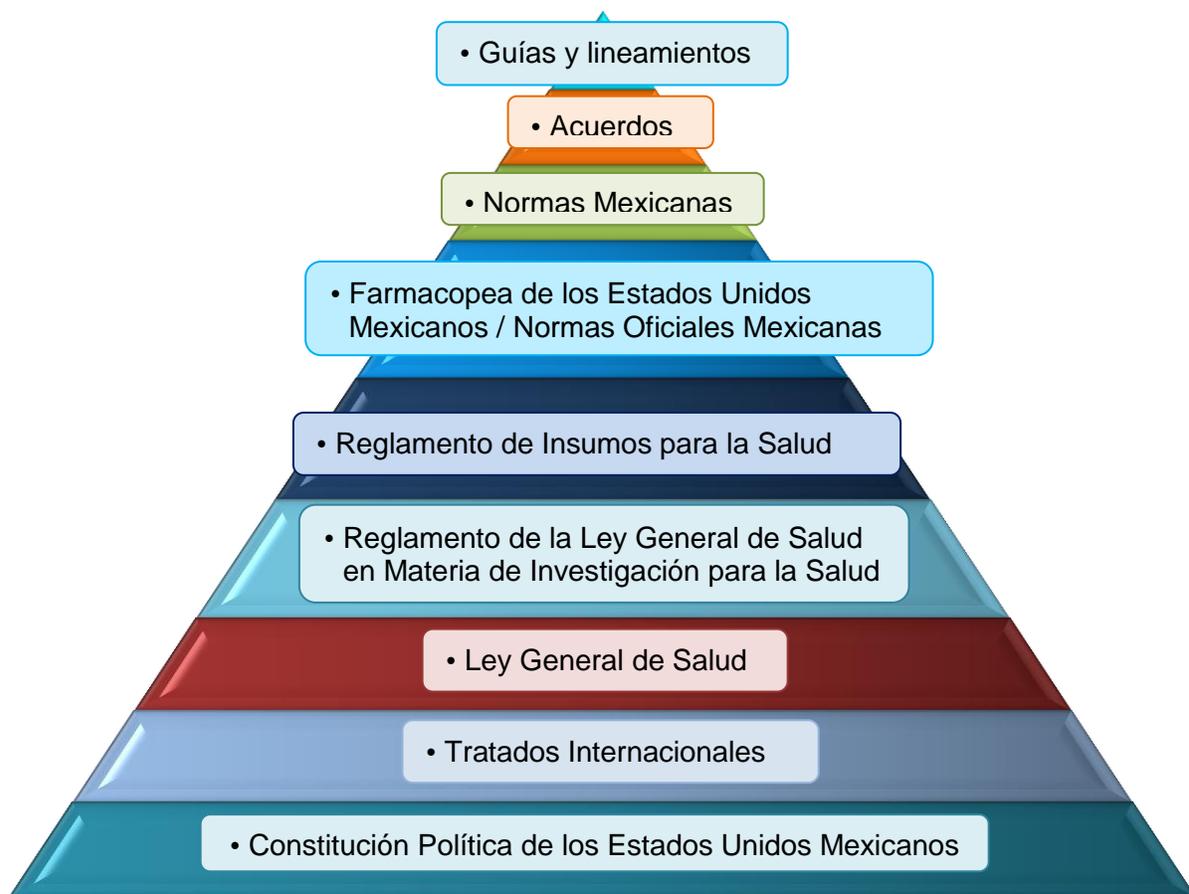


Figura 3. Marco Regulatorio en México. Pirámide jerárquica que muestra el marco regulatorio en México, teniendo como base a la CPEUM

Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos:

-Artículo 4: “Toda persona tiene derecho a la protección de la salud”



3.2.1 Marco jurídico de investigación clínica en seres humanos en México.

Una regulación robusta en materia de Investigación Clínica es parte crucial para llevar productos innovadores que mejoren la calidad y expectativa de vida de los pacientes. En México la conducción de Estudios clínicos se rigen bajo los siguientes instrumentos normativos:

3.2.2 Ley General de Salud.

Título V, Investigación para la salud, Capítulo único.

-Artículo 96 de la LGS: La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

I.- Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos;

II.- Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social;

III.- A la prevención y control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población;

IV.- Al conocimiento y control de los efectos nocivos del ambiente en la salud;

V.- Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y

VI.- A la producción nacional de insumos para la salud

-Artículo 100 de la LGS: La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I.- Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible



contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II.- Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III.- Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV.- Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

V.- Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes;

VI.- El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, y

VII.- Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

Artículo 101 de la LGS.- Quien realice investigación en seres humanos en contravención a lo dispuesto en esta Ley y demás disposiciones aplicables, se hará acreedor de las sanciones correspondientes.

3.2.3 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

-Artículo 14 del RLGSMIS: La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible



contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos;

III. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;

IV. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles;

V. Contará con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, en caso de incapacidad legal de aquél, en términos de lo dispuesto por este Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables;

VI. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;

VII. Contará con el dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda a cada uno de ellos, de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables;

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento;

-Artículo 62 del RLGSMIS: Los interesados en realizar las investigaciones a que se refiere este Título deberán obtener la autorización de la Secretaría. Al efecto, presentarán su solicitud por escrito anexando la siguiente documentación:



- I. Protocolo de investigación que deberá contener un análisis objetivo y completo de los riesgos involucrados, comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto;*
- II. Carta de aceptación del titular de la institución donde se efectuaría la investigación, así como del investigador principal responsable de la misma;*
- III. Dictamen favorable de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación y, en su caso, de Bioseguridad;*
- IV. Descripción de los recursos disponibles, incluyendo áreas, equipo y servicios auxiliares de laboratorios y gabinetes;*
- V. Descripción de los recursos disponibles para el manejo de urgencias médicas;*
- VI. Historial profesional del investigador principal, que incluya su preparación académica, producción científica representativa y práctica clínica o experiencia en el área de la investigación propuesta;*
- VII. Aquélla que compruebe la preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participarán en las actividades de la investigación;*
- VIII. Aquélla con la que, en su caso, se acredite la información, señalada en los artículos 69 y 73 de este Reglamento, y*
- IX. La demás que señalen las disposiciones jurídicas aplicables.*

Los interesados podrán presentar con su solicitud de autorización el dictamen emitido por un tercero autorizado para tal efecto por la Secretaría, el cual deberá contener el informe técnico sobre la seguridad y validez científica del protocolo de investigación correspondiente, de conformidad con las disposiciones jurídicas aplicables, mismo que será valorado por la Secretaría, a efecto de determinar si procede otorgar la autorización. En este supuesto, la Secretaría resolverá lo



conducente, en un plazo de treinta días hábiles, contados a partir del día siguiente al de la presentación de la solicitud.

CAPITULO II De la Investigación Farmacológica

-Artículo 65 del RLGSMIS: Se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su uso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo su empleo en combinaciones.

-Artículo 66 del RLGSMIS: La investigación de medicamentos en farmacología clínica comprende la secuencia de estudios que se llevan a cabo desde que se administran por primera vez al ser humano hasta que se obtienen datos sobre su eficacia, calidad y seguridad terapéutica en grandes grupos de población. Para tal efecto se consideran las siguientes fases:

Fase I.- *Es la administración por primera vez de un medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para establecer parámetros farmacológicos iniciales en el hombre.*

Fase II.- *Es la administración de un medicamento de investigación al ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermo.*



Fase III.- Es la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes (generalmente externos), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico.

Fase IV.- Son estudios que se realizan después de que se concede al medicamento registro y autorización para su venta, y tiene por objeto generar nueva información sobre la seguridad del medicamento durante su empleo generalizado y prolongado. **Fig.4**

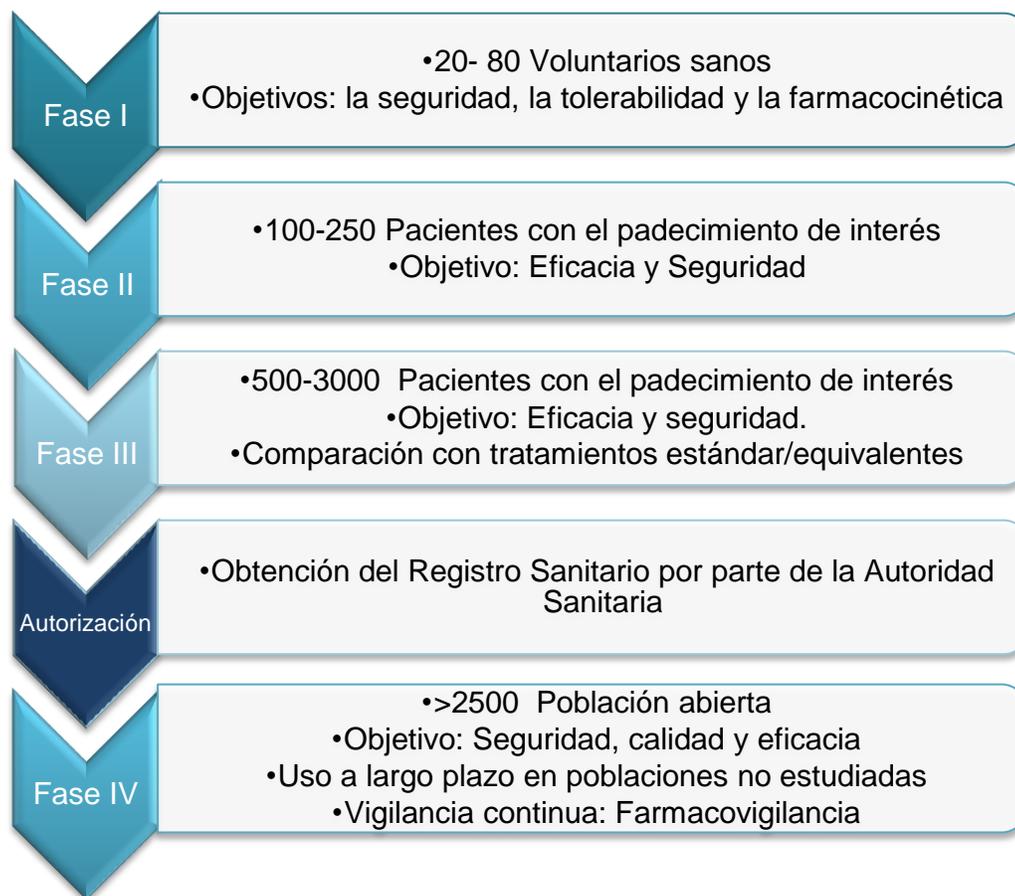


Figura 4. Fases de la Investigación Clínica. Las 4 fases secuenciales reconocidas en los estudios clínicos de nuevos medicamentos.



-Artículo 67 del RLGSMIS: Todas las investigaciones en farmacología clínica que se realicen, deberán estar precedidas por estudios preclínicos completos que incluyan características físico-químicas, actividad farmacológica, toxicidad, farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento en diferentes especies de animales; frecuencias, vías de administración y duración de las dosis estudiadas que pueden servir como base para la seguridad de su administración en el ser humano; también se requerirán estudios sobre mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis.

-Artículo 69 del RLGSMIS: El empleo en seres humanos de medicamentos de investigación durante su valoración a través de las fases I a IV de investigación farmacológica clínica, se hará con la autorización de la Secretaría. Al efecto, las instituciones deberán presentar la documentación que indica el artículo 62 de ese Reglamento, además de la siguiente: I. La información farmacología básica y preclínica del medicamento, y II. La información previamente obtenida sobre farmacología clínica, en casos de las fases II, III y IV y pruebas de disponibilidad cuando se requieran.

-Artículo 71 del RLGSMIS: En el tratamiento de urgencia en condiciones que amenazan la vida de una persona, cuando se considere necesario usar un medicamento de investigación o un medicamento conocido empleando indicaciones, dosis y vías de administración diferentes de las establecidas, el médico tratante deberá obtener el dictamen favorable de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación de la institución de atención a la salud, así como la carta de consentimiento informado del sujeto de investigación o, en su caso, de su representante legal, según lo permitan las circunstancias, de acuerdo a las siguientes bases:

- I. Los Comités de Investigación y de Ética en Investigación serán informados del empleo del medicamento de investigación de manera anticipada si el*



investigador puede prever la necesidad de su uso en situaciones de urgencia. En forma posterior, si el uso del medicamento, la indicación, dosis o vías de administración nuevas surgieran como necesidades no previstas. En ambos casos los Comités emitirán el dictamen en favor o en contra de aprobar el uso planeado o la repetición del uso no previsto del medicamento, y

II. La carta de consentimiento informado será obtenida del sujeto de investigación, en su caso (sic DOF 06-01-1987), de su representante legal o del familiar más cercano en vínculo, excepto cuando la condición del sujeto le incapacite o impida otorgarlo, el representante legal o el familiar no estén disponibles y el dejar de usar el medicamento de investigación represente un riesgo casi absoluto de muerte

CAPITULO III. De la Investigación de Otros Nuevos Recursos

-Artículo 73 del RLGSMIS: Toda investigación a la que se refiere a este Capítulo deberá contar con la autorización de la Secretaría. Al efecto, las instituciones deberán presentar la documentación que se indica en el artículo 62 de este Reglamento, además de la siguiente:

- I. Los fundamentos científicos, información sobre la experimentación previa realizada en animales, en laboratorio, y*
- II. Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere*

CAPITULO II. De la investigación que implique construcción y manejo de ácidos nucleicos recombinantes

-Artículo 88 del RLGSMIS: Se requiere la autorización de la Secretaría para iniciar los siguientes tipos de experimentación:

- I. Formación de ácido desoxirribonucleico recombinante derivado de los microorganismos patógenos que queden clasificados en los grupos de riesgo III y IV a que se refiere el artículo 79 de este Reglamento, así como la*



- formación de material genético recombinante derivado de las células que son infectadas por tales agentes, independientemente del sistema de huésped y vector que se use;*
- II. Construcción intencional de ácidos nucleicos recombinantes para inducir la biosíntesis de toxinas potentes para los vertebrados;*
- III. Liberación internacional (sic DOF 06-01-1987) al ambiente de cualquier microorganismo que porte ácidos nucleicos recombinantes;*
- IV. Transferencia de resistencia a los antibióticos a microorganismos que no la adquieren en la naturaleza, si tal transferencia pudiera afectar negativamente el empleo del antibiótico en medicina humana, y*
- V. Experimentos con microorganismos con ácidos nucleicos recombinantes en cultivos mayores de 10 litros, debido a que su contención física y biológica es más difícil, a menos que las moléculas recombinantes se hayan caracterizado rigurosamente y se demuestre la ausencia de genes peligrosos en ellas. Quedan excluidos aquellos procesos de carácter industrial y agropecuario no relacionados directa y específicamente con las actividades establecidas en el artículo 3o. del presente Reglamento.*

3.2.4 Marco jurídico de la Farmacovigilancia en México.

Ley General de Salud

-Artículo. 58 V bis de la LGS (Capítulo IV, Usuarios de los servicios de Salud y Participación de la Comunidad): ... “información a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos”

La operación del Programa Permanente de FV en México basa sus esfuerzos y fundamento en la legislación mexicana vigente, especialmente en lo dispuesto en los siguientes instrumentos jurídicos:



-Artículo 17 del RLGSMIS (Título II, De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos): Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Así las cosas, las investigaciones se clasifican en:

I. Investigación sin riesgo: Estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realiza intervención alguna o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participantes del estudio.

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios en los que no se manipulará la conducta del sujeto, incluyendo la investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación.

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Estudios en los que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, al emplear estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos de investigación, ensayos con nuevos dispositivos, incluyen procedimientos quirúrgicos, técnicas invasoras o procedimientos mayores, emplean métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y pueden tener control con placebos.

-Artículo 38 del RIS (Sección V, Investigación y suspensión de actividades): Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los



organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los insumos.

-Artículo 131 del Reglamento de Insumos para la salud (Título V, Importación y exportación, Capítulo I): Podrán importar insumos registrados para su comercialización, las personas que cuenten con las instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y que garanticen el control de su calidad y Farmacovigilancia, de acuerdo con los requisitos establecidos en la norma correspondiente.

-Artículo 12 del Reglamento de la COFEPRIS Fracción IX (Capítulo IV, De las unidades administrativas de la Comisión Federal): Operar los instrumentos programáticos en materia del programa permanente de FV.



3.2.5 NOM-220-SSA1-2016 (Generalidades).

Anteriormente dicha norma tuvo una transición (PROY- NOM-220-SSA1-2015) en la que sufrió modificaciones en beneficio de su implementación en el territorio Nacional. Lo anterior haciendo uso de los diferentes instrumentos normativos aplicables en tema de Farmacovigilancia. **Fig. 5**

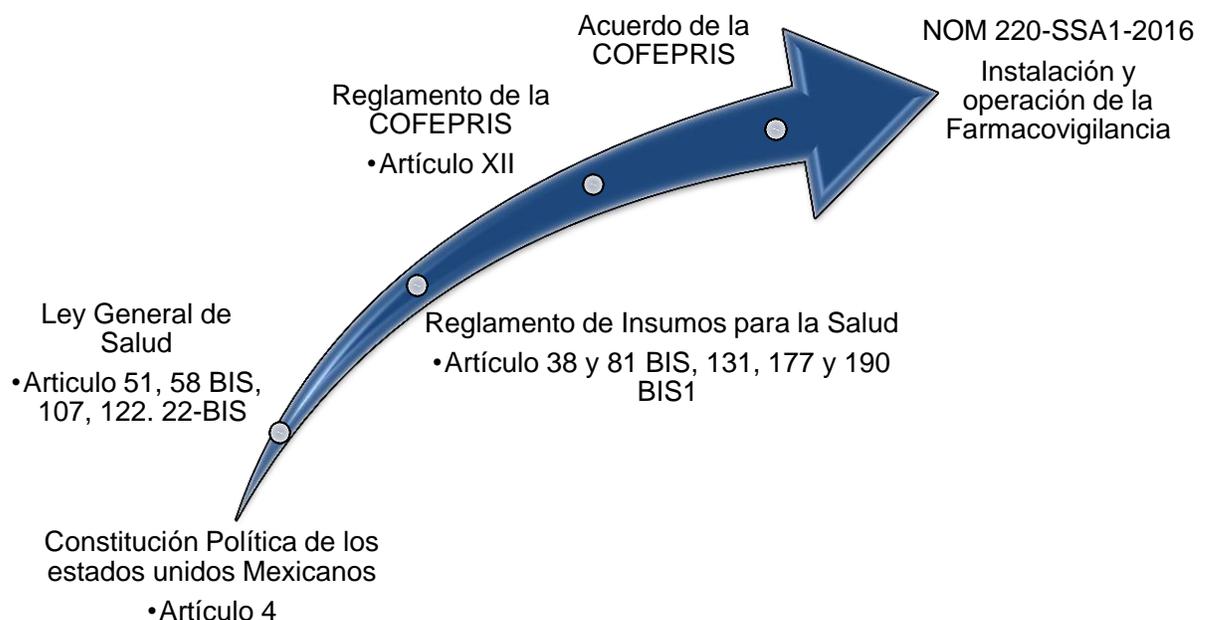


Figura 5. Instrumentos normativos aplicables a la Farmacovigilancia. Se pueden identificar los instrumentos normativos aplicables a la FV y que fueron empleados en la reconstrucción de la actual NOM 220-SSA1-2016 “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia”

La actual versión de la norma cuenta con cuatro objetivos fundamentales:

- Facilitar la prórroga de los Registros Sanitarios de los medicamentos,
- Armonizar al país en el tema de FV con las mejores prácticas internacionales,



- Cumplir con los compromisos adquiridos con organizaciones internacionales como la OMS
- Vigilar los medicamentos y vacunas en forma posterior a la obtención del Registro Sanitario.

Para los propósitos de esta Norma, los estudios clínicos Fase IV, que anteriormente fueron descritos como los estudios realizados después de la emisión del Registro Sanitario con el fin de encontrar información nueva acerca de la seguridad de los medicamentos, se dividen a su vez en dos categorías.

- *Estudios Clínicos Fase IV de intervención:*

Cuando además de nueva información sobre la seguridad del medicamento, se busquen nuevas indicaciones, rutas de administración, tratamientos, combinaciones terapéuticas, y/o dosis.

- *Estudios de fase IV de no intervención*

Son estudios observacionales, realizados durante el uso regular del medicamento, para determinar la asociación entre efectos y factores causales y/o vigilar su perfil de seguridad, de acuerdo con las condiciones de autorización del mismo.

Guía de FV para la elaboración de los Planes de Manejo de Riesgos

Con base en lo establecido en la *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia* y en los lineamientos vigentes de las agencias reguladoras reconocidas. De acuerdo a lo establecido en el numeral 8.4.1 de la norma antes citada, la elaboración o actualización del Plan de Manejo de Riesgos, responde a los siguientes supuestos, cuando:

1. Se registre un medicamento o vacuna en el país.



2. Se solicite la prórroga de registro sanitario de un medicamento o vacuna en el país (aplica para los medicamentos y vacunas que previo a la prórroga no hayan presentado un PMR).
3. Se solicite la prórroga de registro sanitario de un medicamento o vacuna en el país, del cual exista evidencia de una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio/riesgo.
4. Para los medicamentos huérfanos.
5. La autoridad sanitaria lo solicite con base en una preocupación de seguridad o asunto de seguridad.
6. El titular de registro sanitario o su representante legal haya identificado una preocupación de seguridad o asunto de seguridad que lo requiera.
7. Existan cambios en el registro sanitario que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración.

Categorías del Plan de Manejo de Riesgos

Los PRMs operan a través de 3 diferentes categorías, basadas en los antecedentes regulatorios internacionales, el tiempo de comercialización y el balance beneficio/riesgo del medicamento o vacuna.

Esta estratificación, si bien no implica una diferencia en términos de la información que debe proporcionarse en la descripción del producto ni en las especificaciones de seguridad del mismo, si tiene un impacto importante en las acciones de FV y minimización de riesgos a realizarse según la categoría del producto. Con lo anterior, busca contribuir al fortalecimiento de las actividades de rutina y concentrar las actividades adicionales de FV y minimización de riesgos en aquellos productos que así lo ameriten.



De acuerdo a lo establecido en la normativa vigente, las categorías para los medicamentos y vacunas son las siguientes:

Categoría I

1. Medicamentos genéricos, incluyendo a su medicamento de referencia.

Categoría II

1. Medicamentos y vacunas comercializados, de los cuales exista una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio/riesgo.
2. Medicamentos y vacunas con modificaciones que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración.
3. Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos que cuenten con un registro sanitario emitido por una autoridad sanitaria reconocida por COFEPRIS e información proveniente de estudios clínicos que permita establecer un perfil de seguridad favorable.
4. Medicamentos Huérfanos que cuenten con un registro sanitario/reconocimiento de huérfano emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS e información proveniente de estudios clínicos que permita establecer un perfil de seguridad favorable.
5. Medicamentos y vacunas de los cuales ya se conozca su perfil de seguridad en otras condiciones y que hayan sufrido modificaciones que impacten su seguridad.

Categoría III

1. Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos que no cuenten con un registro sanitario emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que



la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable.

2. Medicamentos Huérfanos que no cuenten con un registro sanitario/reconocimiento de huérfano emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable.

3. Medicamentos y vacunas comercializados en México en donde exista evidencia de un riesgo a nivel nacional o internacional que potencialmente pueda superar al beneficio.

Una vez que se ha definido el tipo de PMR a desarrollar, conforme a la NOM 220 SSA1 2016, para el caso de los PMR tipo III los siguientes elementos se deben integrar a dicho documento.

En términos generales, todo PMR deberá contener los siguientes elementos:

1. Escrito de sometimiento
2. Descripción del producto
3. Especificaciones de seguridad
4. Plan de FV
5. Plan de minimización de riesgos

Cuando se cuente con un PMR autorizado por una agencia regulatoria reconocida por COFEPRIS, se podrá ingresar la versión en español con la misma estructura, siempre y cuando el contenido cumpla con lo solicitado en esta guía. Las actividades específicas para México que no estén contenidas en dicho plan se podrán incluir como anexo.



Como se mencionó previamente, la estructura del PMR no se ve afectada por la categoría del producto, sin embargo sí existen diferencias en el alcance de las acciones de FV y minimización de riesgos. *Fig. 6*

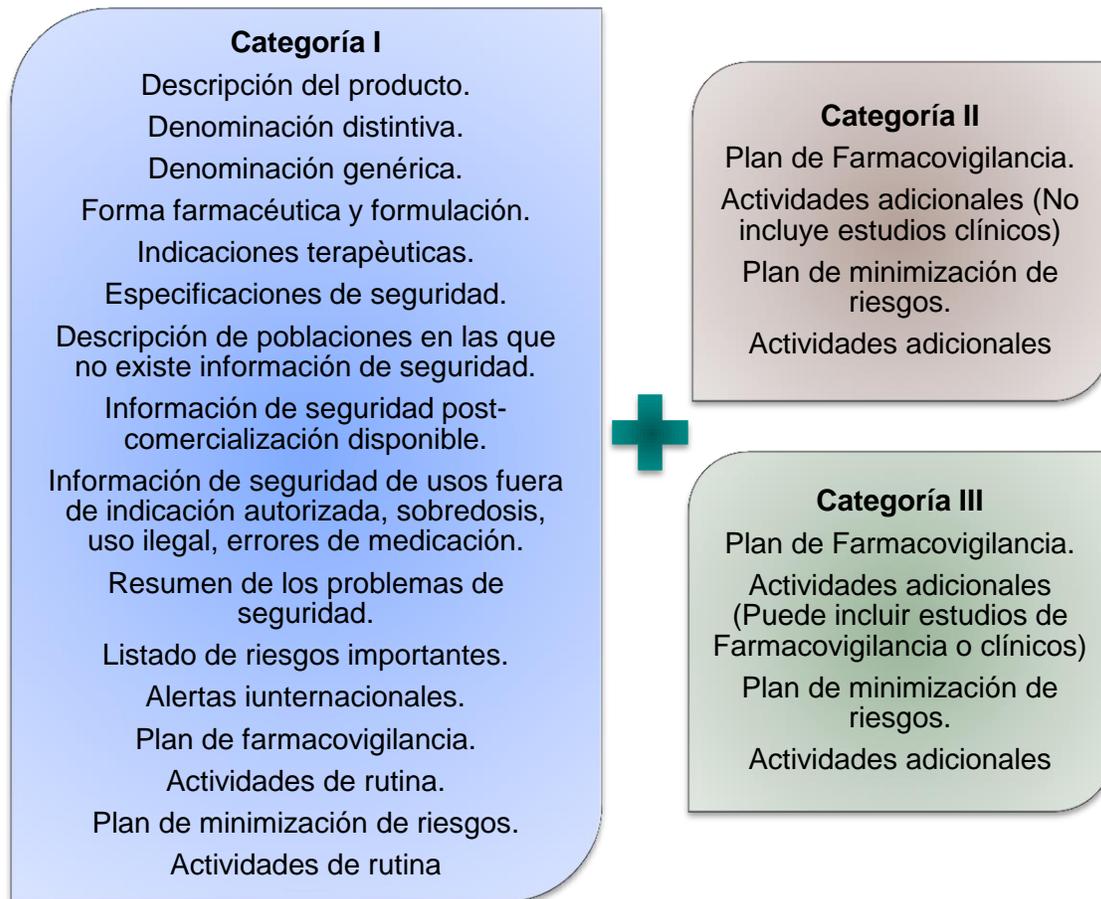


Figura 6. Plan de Manejo de Riesgos. Plan de Manejo de Riesgos de acuerdo a las tres categorías en las que se clasifican a los medicamentos en base a su riesgo/beneficio



V. METODOLOGÍA

Se efectuó un estudio de documentación de instrumentos normativos y de bibliografías electrónicas que proporcionan información respecto a los estudios de FV, teniendo como principales referentes a la Ley General de Salud, al Reglamento de la ley general de salud (RLGS), al reglamento de Insumos para la Salud (RIS), a *la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia* y a la Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Plan de Manejo de Riesgos.



VI. DISCUSIÓN

Para entender un poco la situación que se presenta en la actualidad en cuanto a Estudios de FV se refiere, podemos observar en el Cuadro A que un estudio clínico se encuentra legislado por diferentes instrumentos normativos y que en cada uno de ellos se menciona el alcance que puede llegar a tener así como la regulación del mismo. Sin embargo, estrictamente hablando, en los diferentes instrumentos normativos no existe definición para los Estudios de Farmacovigilancia, pues solo se habla de la implementación de la misma, y no de la regulación de un Estudio de FV.

**Tabla A. Cuadro comparativo del marco regulatorio
Estudios Clínicos Fase IV vs Estudios de Farmacovigilancia**

	Estudios Clínicos Fase IV	Estudios de Farmacovigilancia
CPEUM	Artículo 4	
LGS	Artículos 96, 100, 101,	Artículo 58
RLGSMIS	Artículos.14, 62, 65, 66, 67, 69, 71, 73, 88,	Artículo 17
RIS	Artículos 177	Artículos. 38, 131
NOM	NOM-012-SSA3-2012	<i>NOM 220-SSA1-2016</i>
Guías	Guía para el sometimiento para protocolo de investigación en seres humanos	<i>Guía de farmacovigilancia en investigación clínica</i>

En la presente tabla podemos observar los artículos correspondientes a los instrumentos normativos que permiten regular a los diferentes tipos de estudios.

De acuerdo a lo observado en la **Tabla A**, un estudio de FV carece de una legislación sustentable, al no encontrarse descrita en los instrumentos normativos de mayor jerarquía ya que los artículos en materia de FV hablan de ella de manera general y no de manera en particular de un estudio de



Farmacovigilancia; es decir, para una regulación consistente sería necesario reformar los instrumentos normativos para la inclusión del término estudios de FV, de lo contrario, es un término que no está justificado para ser tratado de manera diferente al resto de los estudios clínicos.

Por lo anterior, el problema radica en que la legislación para dichos estudios. De acuerdo a la información encontrada, en la guía de Farmacovigilancia en ensayos clínicos, los estudios clínicos de no intervención Fase IV deben ser incluidos en un PMR, en la sección "Plan de Farmacovigilancia", dado el caso en el que una nueva molécula que busque el registro sanitario y se haya identificado un riesgo potencial, lo anterior a solicitud de la Autoridad Sanitaria. Si así fuera el caso, deberá enviarse el PMR -con las pautas establecidas por el CNFV- al CNFV, incluyendo el protocolo del estudio para su revisión y aprobación.

Por otra parte para el estudio Fase IV de no intervención, no es necesario realizar lo anterior, por lo tanto no debe ser parte del PMR. No obstante, debe ser enviado a CNFV para su revisión y aprobación.

De acuerdo a lo indagado el PMR tipo I es el de menor complejidad, donde dicha complejidad aumenta hasta llegar al tipo III, por lo cual resulta interesante y necesario el precisar los criterios que se aplicaron para asignar qué tipo de PMR deberá desarrollarse según el medicamento en cuestión (ya registrado o en proceso de obtención del registro sanitario), en este sentido si pudiéramos establecer dichos elementos, de manera general podríamos considerar los siguientes, en orden de prioridad:

1. Riesgo o nivel de riesgo asociado al medicamento.
2. Tipo de medicamento (de referencia, genérico o innovador).
3. Estatus de autorización del medicamento a nivel mundial, donde para los PMRs categorías II y III, es de gran relevancia el describir si se cuenta o no



con una autorización de comercialización que provenga de una agencia sanitaria reconocida por COFEPRIS.

En este sentido el asignar la realización de un PMR tipo III aplica para:

1. Medicamentos y vacunas ya registrados y comercializados, en los que exista evidencia de un riesgo a nivel nacional o internacional que potencialmente pueda superar al beneficio y
2. Productos innovadores (medicamentos, vacunas, biotecnológicos o huérfanos) que no cuenten con un registro sanitario/ reconocimiento de huérfano emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permite establecer un perfil de seguridad favorable.

Por lo que conforme a lo anterior se observa que la premisa en común para ambos escenarios está enfocada de manera general y potencial a que el perfil de seguridad no es positivo y en consecuencia el riesgo pudiera superar el beneficio, lo interesante de esta aproximación -y además necesario-, es el tener claramente definido cual situación en particular es la que nos lleva a declarar que el riesgo supera al beneficio:

1. La evidencia de que una preocupación de seguridad / riesgo esté asociada al uso del medicamento, usualmente un riesgo identificado.
2. La falta suficiente evidencia de que una preocupación de seguridad/ riesgo esté asociada al uso del medicamento, usualmente un riesgo potencial.

En el primer escenario se tendría claramente identificado que condicionante está generando ese desbalance del beneficio-riesgo, mientras que en el segundo los datos disponibles no nos permitirían definir de manera contundente el escenario de riesgo, esto sin duda es relevante en la gestión del riesgo porque su abordaje debería ser distinto, para el escenario a) al ya conocer el riesgo no debería ser



necesario dirigir más recursos en caracterizarlo (Plan de farmacovigilancia-actividades adicionales) y por lo tanto los recursos deberían ser enfocados en el evitar o reducir la severidad o frecuencia del riesgo (Plan de Minimización-Actividades adicionales), no así para el escenario b) donde se observa que claramente existe una necesidad de información, por lo cual los esfuerzos de este supuesto deberían estar enfocados primeramente en caracterizarlo (Plan de Farmacovigilancia-Actividades adicionales).

6.1. Estudios de Farmacovigilancia en México

En México, los estudios post-comercialización han sido contemplados en la normatividad desde la publicación de la NOM-220-SSA1-2002 a través de estudios epidemiológicos y la metodología de FV intensiva, pero es hasta la modificación de la NOM-220-SSA1-2012, que se definen los Estudios clínicos de Fase IV de no intervención, los Estudios de Postcomercialización temprana y los Estudios de FV intensiva. Actualmente, en la NOM-220-SSA1-2016, se ha concentrado en un solo concepto: Estudios de Farmacovigilancia cuyo objetivo principal es la seguridad.

Un punto medular para que estos estudios de FV puedan llevarse a cabo y puedan aportar información valiosa al perfil de seguridad de los medicamentos y vacunas, es la coordinación entre el CNFV, los titulares de registros sanitarios o sus representante legales y los sitios de investigación (los CICFV-CIFV-UFV podría fungir como tales). No obstante en dicha coordinación lo preocupante radica en contar con la ausencia de la CAS en la autorización de dichos estudios.

En el entendido de que un estudio de Farmacovigilancia es estrictamente hablando un estudio clínico Fase IV, el inicio del mismo debería realizarse una vez que éste haya cumplido con los requisitos de la regulación vigente, bajo la supervisión de los comités de ética e investigación, la autorización de CAS y la aprobación del CNFV. Cosa contraria a lo que actualmente sucede y que podría



representar un riesgo en la población participe de dichos estudios por existir una supervisión poco estricta antes de la aprobación de los mismos. **Fig.7.**

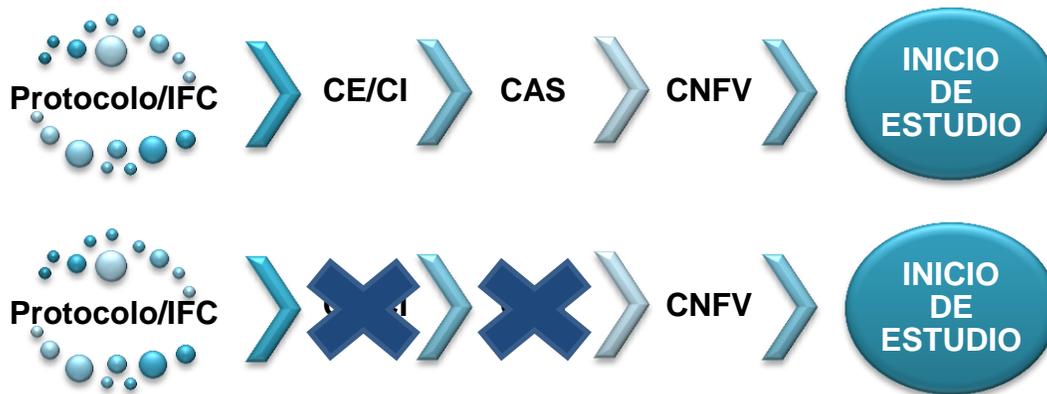


Figura 7. Flujo de Autorización de un Clínico y un Estudio de Farmacovigilancia. En la anterior figura se puede apreciar el flujo que sigue un Estudio Clínico en cualquier fase y el flujo que actualmente se realiza en cuanto a Estudios de Farmacovigilancia se refiere.

Está claramente establecido el enorme potencial de desarrollo y beneficios que traería a nuestro país y a muchos pacientes el incremento sustancial de la implementación y realización de estudios clínicos Fase IV. No obstante, es alarmante que dichos estudios sean aprobados de manera distinta a los estudios clínicos de fases antecesoras.

El flujo operativo interno de la Autoridad sanitaria de nuestro país tendría que incluir nuevamente a la CAS, al CE y al CI para la aprobación de los estudios de farmacovigilancia, evitar el deslindamiento entre comisiones por el exceso de trabajo en las áreas y en dado caso realizar la contratación de personal calificado para la toma de decisiones que pueden impactar significativamente en la población mexicana ya que de modo contrario se estaría perdiendo la misión de dicha institución.

De acuerdo a la *Figura 7* es posible observar que si bien el proceso de aprobación de los estudios de FV se reduce en el afán de “optimizar” los tiempos



de aprobación, queda evidenciado el incumplimiento de la normatividad vigente en cuanto a la regulación de los estudios de FV, aunado a la contradicción de los instrumentos regulatorios cayendo con ello en la práctica incumplimiento regulatorio.

Recordemos que todo sistema de FV se basa fundamentalmente en el reporte espontáneo, lo cual resulta muy ventajoso por las características que presenta como metodología; sin embargo, los esfuerzos establecidos para incrementar los estudios de FV en México debe radicar en ello, en ser minuciosamente observados antes, durante y posterior a su aprobación, a fin de controlar adecuadamente la vigilancia de los medicamentos, utilizando modelos y herramientas metodológicas sólidas.

Ahora bien, el objetivo de los estudios de FV es el conocer algún aspecto relacionado con los efectos benéficos y perjudiciales de los medicamentos, así como las características relacionadas con su utilización, en las condiciones habituales de la práctica clínica de acuerdo a las condiciones de su información para la prescripción autorizada, con el fin de completar la información obtenida durante las fases de investigación I, II y III y de esta manera contribuir a la mejor utilización de los medicamentos. Internacionalmente este tipo de estudios han recibido múltiples nombres, a veces guiados por el objetivo mismo del estudio y otras por su diseño, lo cual deparaba significados distintos entre unos y otros. Hoy en día, en México se prefiere la denominación genérica de estudio de Farmacovigilancia a los estudios clínicos Fase IV, estudios post-autorización o post-comercialización, con lo cual le confiere la propiedad de independencia de su objetivo o de su diseño. Dicha independencia debe mantenerse en ello (objetivo y diseño), y siendo persistente no debe decaer en su regulación; es decir, su tratamiento no es independiente al tratamiento que tienen los estudios clínicos fase I, II y III.



6.2 Retos en su implementación

Los laboratorios productores o sus representantes legales tienen la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que comercializan en el país y la Autoridad Reguladora Nacional (COFEPRIS) debe verificar esta garantía, así como establecer políticas, y lineamientos en esta materia, en concordancia con la reglamentación internacional.

Los estudios de Farmacovigilancia no deberían ser tratados de manera diferente al resto de los estudios clínicos, ya que no existe instrumento normativo que sostenga dicho argumento y que por el contrario de no tomarse en cuenta puede poner en riesgo a la población mexicana.

Tener como base procedimientos cuyo objetivo sea el de brindar no solo la capacitación al personal del áreas de salud, sino la calificación del mismo a fin de contar con un sistema integral que permita promover, coordinar, controlar y administrar el desarrollo integral del personal, creando equipos de trabajo altamente competitivos que contribuyan al logro de las metas de las organizaciones involucradas en estudios de FV.

El personal responsable de la dirección de Estudios Clínicos (incluyendo personal laboral) deberá estar calificado, lo que permite evidenciar que el personal cuenta con la formación académica, conocimientos y experiencia necesaria para desempeñar funciones y responsabilidades de acuerdo a lo previsto en la Norma, logrando con ello el cumplimiento efectivo de sus actividades y responsabilidades en su puesto.



Como propuesta las fases de capacitación de personal deberían estar descritas en un procedimiento de operación de calificación de personal y de acuerdo al plan de calificación el personal de nuevo ingreso o temporal se deberá:

- 1) Identificación del puesto
- 2) Capacitación
- 3) Dominio del tema en estudios de Farmacovigilancia

La FV es una actividad de salud pública que procura “la detección, evaluación, comprensión y prevención de los EA, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los ESAVI, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas”, lo cual se efectúa desde que se realizan las pruebas de investigación clínica hasta cuando la medicina es consumida en los hogares u hospitales, colaborando así en garantizar la eficacia y seguridad del medicamento que –como ya se ha señalado- es uno de los pilares de la política farmacéutica.



VII. CONCLUSIÓN

En los últimos 20 años, muchos países de ingresos bajos y medianos han creado sistemas nacionales de FV de acuerdo a las Prácticas Clínicas de la ICH (BPC). Sin embargo, muy pocos de ellos tienen sistemas completamente funcionales. En México falta evidencia científica sobre la carga local de los daños relacionados con los medicamentos y su prevención. Se necesita de legislación y marco regulatorio así como apoyo financiero para construir sistemas sostenibles de Investigación en temas de FV y de Investigación Clínica.

El análisis de los datos recabados en los estudios clínico Fase IV debe centrarse en los problemas adversos de los medicamentos, los cuales pueden evitarse en gran medida con una mayor participación de los profesionales de la salud de los sectores público y privado.

Es un hecho que México necesita cambios en cuanto a regulación sanitaria, estrictamente hablando en cuanto a estudios de FV, ya que la implementación de dichos estudios aun no garantiza la seguridad de los mismos.

No obstante, a pesar de la validez de los argumentos que justifican la necesidad de los cambios, éstos deben realizarse desde los instrumentos de mayor jerarquía. Infortunadamente, a pesar de que en México existe un marco normativo robusto que describe el proceso regulatorio a seguir previo a la implementación de investigación en seres humanos, actualmente en México el sistema de FV se encuentra en desapego a los instrumentos propios nacionales. Por lo que resarcir dicho problema es fundamental para trabajar en una regulación sanitaria eficiente, que permita confiar en la seguridad, calidad y eficacia de la implementación de dichos estudios.

Es importante señalar que la autoridad sanitaria juega un papel importante y es la responsable de proteger la salud de los mexicanos, por lo que



independientemente de la reestructuración que surja en la misma o de las reformas a los instrumentos normativos deberá estar siempre alerta, conocer los factores de riesgo y entregar información del uso de medicamentos en forma segura y efectiva, con la finalidad de que los profesionales de la salud conozcan los efectos de los medicamentos que prescriben, dispensan y administran.

Finalizo recordando que contar con las condiciones necesarias en la mayoría de los casos y tratándose de la salud de las personas, nunca será suficiente.



VIII. REFERENCIAS

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (2017). “Sistema Nacional de Farmacovigilancia”. Recuperado de: <http://www.anmat.gov.ar/farmaco/farmacovigilancia.asp>
- Aguilar, D. & Medina, L. “Qué es la Farmacovigilancia”. Revista COFEPRIS. Recuperado de: <http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no2/expertos.html>
- Agencia Europea de medicamentos (2014). “Guía de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. Recuperado de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
- Bautista, J. (2017). “La nueva era de la Farmacovigilancia en México”. Recuperado de <http://codigof.mx/la-nueva-era-la-farmacovigilancia-en-mexico/>
- Celis, F. (2019). México, lejos de los principales países en investigación clínica. Forbes. Recuperado de: <https://www.forbes.com.mx/mexico-lejos-de-los-principales-paises-en-investigacion-clinica/>
- Celis, F. (2019). Inversión en investigación clínica, clave para el crecimiento de México: especialistas. Forbes. Recuperado de: <https://www.forbes.com.mx/inversion-en-investigacion-clinica-clave-para-el-crecimiento-de-mexico-especialistas/>
- COFEPRIS (2015), “Guía de Trabajo para los Centros Estatales de Farmacovigilancia”, México, pp. 10-14.
- Clinical Trials. World Health Organization (2017). Recuperado de: http://www.who.int/topics/clinical_trials/en/



- Declaración de Helsinki de la AMIM. (2017). Recuperado de:
<https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-d-helsinki-de-lalamm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
- Estrada,L & Morales, M. & Ríos, M. (2013) La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante. Recuperado de:
<http://biblat.unam.mx/es/revista/medicina-interna-de-mexico/articulo/la-farmacovigilancia-en-mexico-una-necesidad-imperante.>
- Gamiño, J. (2018). Farmacovigilancia en México. Recuperado de:
https://www.c3.unam.mx/pdf/noticias/NOTICIA_032.pdf
- Good-clinical-practice compliance. (2017) Recuperado de:
http://ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000072.jsp&mid=WC0b01ac05800268ad
- Guía de Farmacovigilancia en Investigación clínica (2014).
- Guía de farmacovigilancia para la elaboración de Planes de Manejo de Riesgos (2018).
- Guías, lineamientos y requerimientos de la Farmacovigilancia. Recuperado de:
<https://www.gob.mx/cofepris/documentos/guias-lineamientos-y-requerimientos-de-farmacovigilancia?state=draft,%20para%20tal%20fin.>
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. “Farmacovigilancia”. INVIMA. Recuperado de:
<https://paginaweb.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima.html>



Katzung, B.(2014). “Farmacología básica y clínica”. McGraw Hill 12ª ed., no.1. pp.1-1236.

Ley General de Salud (2015).

Ministry of Health Mexico. Recuperado de:

<https://www.devex.com/organizations/ministry-of-health-mexico-52587>

Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. “Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos”.

Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016. “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia”

Notimex (2018). “Automedicación e intercambiabilidad, retos de farmacovigilancia”. Recuperado de:

<https://www.20minutos.com.mx/noticia/345853/0/automedicacion-e-intercambiabilidad-retos-de-farmacovigilancia/#xtor=AD-1&xts=513356>

NOVARTIS. (2016). “Faracovigilancia”. Recuperado de:

<https://www.novartis.com.mx/publico-general/farmacovigilancia>

Olivares, E. (2016). México, de los países que menos invierten en ciencia y tecnología. Periódico La Jornada. Recuperado de:

<https://www.jornada.com.mx/2016/02/03/ciencias/a02n1cie>

Organización Mundial de la Salud (2011). “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas”, Recuperado de:

www.who.int/es/.



Pokorski, M. (2018). "Clinical investigation" Recuperado de:
<https://www.bidi.unam.mx/>

PROMEXICO. (2017). ¿Investigación clínica? Échale un vistazo a México.
Recuperado de: <https://www.gob.mx/promexico/articulos/investigacion-clinica-echale-un-vistazo-a-mexico>

Reglamento de la Ley General de Salud.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la
Salud.

Velázquez, M. (2017). "Plan de Manejo de Riesgo para medicamentos y
vacunas dentro de la nueva norma 220 de Farmacovigilancia".
Recuperado de: <https://codigof.mx/plan-manejo-riesgo-medicamentos-vacunas-la-nueva-norma-220-farmacovigilancia/>