



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MEXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

La Ciencia de la Regulación y sus aportaciones a los  
sistemas de salud para la accesibilidad de nuevos  
medicamentos y terapias.

Trabajo de Tesis para obtener el Título de:  
Licenciada en Farmacia

Sustentante:

Farfán Fernández Yosabeth Alin

Asesor: D.E.S.S Rodolfo Cruz Rodríguez. Profesor de  
carrera asociado "B" del área de Tecnología Farmacéutica.  
Sección de Tecnología Farmacéutica.

Coasesora: QFB Martha Elena García Corrales

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2022



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORNEJO FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales



Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis.**

**La Ciencia de la Regulación y sus aportaciones a los sistemas de salud para la accesibilidad de nuevos medicamentos y terapias.**

Que presenta la pasante: **Yosabeth Alin Farfán Fernández**  
Con número de cuenta: **415097859** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 05 de Marzo de 2020.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	M.F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
<b>VOCAL</b>	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
<b>SECRETARIO</b>	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M.I. Claudia Mariano Hernández	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dra. Gabriela Rodríguez Patiño	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/javg

## DEDICATORIA

Dedico esta tesis a todas aquellas personas involucradas en la realización del trabajo de titulación y carrera profesional, que han hecho posible que todos mis esfuerzos finalmente culminen en un gran logro que seguirá durante toda mi vida personal y profesional, dándome su apoyo, permitiéndome sentirme satisfecha y feliz.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme otorgado la vida, la salud y la oportunidad de estudiar para completar todas las etapas vividas hasta ahora y permitirme llegar a este momento tan importante de mi vida.

A mis padres Arturo Farfán Hernández y Ma. De Lourdes Fernández Guzmán, por su amor brindado cada día, motivando mi esfuerzo. A mis hermanas, Naara y Keren, quienes estuvieron a mi lado y me acompañaron para cumplir mis metas.

Al D.E.S.S Rodolfo Cruz Rodríguez, mi asesor, por su enseñanza, consejos y correcciones al haberme brindado su conocimiento, apoyo y paciencia en la elaboración de este documento.

A mis amigos, Roxana, Fernanda, Iris, Jazmín, Arturo, Daniel, Ana, Doavi, Paula, Jessica, Dafne, Maricarmen y Juan. Por extenderme su mano en momentos difíciles, acompañarme durante este arduo camino, con su compañía y ayuda incondicional. También a Alejandra, Brenda y Violeta, quienes aunque no estuvieron presentes en la mayor parte del proceso, pero a distancia siempre me compartieron sus mejores deseos y buena voluntad.

A mis profesores por ser mis guías durante éste camino lleno de dudas y aprendizajes valiosos que serán de gran utilidad a lo largo de éste viaje lleno de obstáculos y satisfacciones.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme hacer uso de sus instalaciones y abrirme las puertas a formar parte de su comunidad para desarrollarme profesionalmente, con mucho orgullo: “Por mi raza hablará el Espíritu.”

# ÍNDICE

ÍNDICE .....	I
INDICE DE ILUSTRACIONES .....	II
ABREVIATURAS .....	III
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVO.....	3
METODOLOGÍA.....	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	4
1. La Ciencia de la Regulación .....	4
1.1 Importancia dentro del ámbito de la salud .....	4
1.1.1 ¿Qué es la Ciencia de la Regulación?.....	4
1.2 Causas y consecuencias de su implementación .....	7
1.2.1 Antecedentes .....	7
1.2.2 Beneficios de su implementación en el sector salud .....	13
1.3 Análisis y perspectivas de la ciencia regulatoria .....	17
1.3.1 Ciencia de la regulación como herramienta estratégica en la toma de decisiones .....	17
1.3.2 Acceso a nuevos medicamentos y terapias .....	22
1.3.3 Biotecnología y ciencias ómicas .....	24
2. Ciencia de la Regulación en el mundo .....	33
2.1. Principales instituciones y sus contribuciones a los estudios clínicos.....	33
2.1.1. FDA .....	33
2.1.2. EMA .....	35
2.1.3. PMDA.....	37
2.1.4. OMS.....	39
2.1.5. Aló ProCiencias.....	41
2.1.6. MEB.....	41
2.2. Las diferentes perspectivas en la ciencia de la Regulación.....	43
2.2.1. Ámbito regulatorio .....	43

2.2.2.	Ámbito clínico .....	47
2.2.3.	Ámbito social .....	49
2.2.4.	Profesionales de la salud .....	51
2.2.5.	Académico .....	53
2.3.	Herramientas y políticas que complementan a las instituciones regulatorias .....	59
2.3.1.	Gubernamentales .....	59
2.3.2.	Instituciones .....	62
2.3.3.	Clínicas .....	63
2.3.4.	Éticas.....	65
2.3.5.	Competencias que deben tener las autoridades regulatorias .....	71
3.	La Ciencia de la regulación en México .....	78
3.1.	Problemas clínicos y regulatorios en México.....	78
3.1.1.	Ejemplos .....	78
3.1.2.	Obstáculos que debe enfrentar la ciencia regulatoria .....	84
3.1.3.	Relación entre la Ciencia de la Regulación y la Licenciatura en Farmacia.....	89
3.2.	Instituciones que han servido de apoyo en la toma de decisiones .....	91
3.2.1.	COFEPRIS .....	91
3.2.2.	Centro de excelencia.....	93
	CONCLUSIONES.....	95
	COMENTARIOS FINALES.....	96
	REFERENCIAS .....	97

<u>FIGURA 1 DIAGRAMA DE VENN DE LA CIENCIA REGULATORIA, COMBINANDO LAS TRES DISCIPLINAS QUE LA CONFORMAN.</u> .....	6
<u>FIGURA 2 EJEMPLOS DE ALGUNAS HERRAMIENTAS PROPORCIONADAS POR LA CIENCIA REGULATORIA PARA LA TOMA DE DECISIONES.</u> .....	21
<u>FIGURA 3 PROCESO DE LA CIENCIA REGULATORIA.</u> .....	23
<u>FIGURA 4 TRIÁNGULO DE SEGURIDAD PMDA GESTION INTEGRAL DE RIESGOS A TRAVÉS DE LAS TRES FUNCIONES.</u> .....	38
<u>Figura 5 Conjunto entre Ciencia Regulatoria, solo puede ser la salud pública como resultado.</u>	90

## ABREVIATURAS

ADA. Desarrollo de Anticuerpos Antidroga.

AH. Alzheimer.

AINE. Anti Inflamatorio No Esteroideo.

AELC. Asociación Europea de Libre Comercio.

ANC. Autoridades Nacionales Competentes.

BPR. Buenas Prácticas Regulatorias.

CBER. Centro de Evaluación e Investigación Biológica.

CERSI. University Center of Excellence in Regulatory Science and Innovation.

CHMP. Comité de Medicamentos de Uso Humano.

CIRS. Centro para la Innovación en la Ciencia Regulatoria.

CE. Centro de Excelencia.

COFEPRIS. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

COX-2. Ciclooxygenasa-2.

EET. Encefalopatía Espongiforme Transmisible.

EMA. European Medicines Agency (La Agencia Europea de Medicamentos).

EPA. Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos.

FDA. Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos).

GSRS. Global Summit on Regulatory Science (Cumbre Mundial sobre Ciencia Regulatoria).

HER2. Proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano.

LATAM. Latinoamérica.

LMWH. Insulinas Biosimilares o Heparinas Biosimilares de Bajo peso Molecular.

MEB. Medicines Evaluation Board (Junta de Evaluación de Medicamentos).

MHLW. Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar.

MOU. Memorando de Entendimiento.

NCTR. Centro Nacional de Investigación Toxicológica.

NEW-DIGS. Programas New Drug Development Paradigms.

OMS. Organización Mundial de la Salud.

OPS. Organización Panamericana de la Salud.

ORAU. Oak Ridge Associated Universities.

PGx. Farmacogenómica.

PMDA. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos).

PPP. Programa de Prevención del Embarazo.

PYME. Pequeñas Y Medianas Empresas.

TTID. Enfermedad Infecciosa Transmitida por Transfusión.

UE. Unión Europea.

VLP. Partícula similar a un virus.





## RESUMEN

La ciencia de la regulación, es un término relativamente nuevo, no ha dado inicio en todos los países y es casi desconocido en la mayoría de los mismos, es por ellos que se elaboró un trabajo de tesis documental, que explicará la importancia y esencialidad de la participación de la Ciencia Regulatoria como parte indispensable en el equipo de salud. Para lograrlo se realizó una investigación y revisión de diversos documentos, cuyo contenido permitía comprender sus beneficios y aportaciones. Se realizó también un recuento e investigación de las agencias regulatorias más reconocidas del mundo y relacionadas con la agencia regulatoria e instituciones de apoyo de nuestro país.

## INTRODUCCIÓN

La regulación y vigilancia de los productos farmacéuticos o medicamentos es muy deficiente en México. La Ciencia de la Regulación es aún desconocida en gran parte del país, pese a la presencia de instituciones que sirven de apoyo, no se lleva a cabo una correcta investigación de los posibles problemas relacionados a la medicación antes de la preparación, durante el proceso de la elaboración y estudios clínicos, e incluso posterior a la venta y uso de los mismos.

La ciencia de la regulación, es un término relativamente nuevo, no ha sido aplicado en todos los países y es casi desconocido en la mayoría de los mismos, sin embargo, no se trata de un aspecto de la ciencia que puede ser ignorada con facilidad. Una serie de acontecimientos ha sentado antecedentes: tras terminar la guerra civil estadounidense, fue necesario llevar un control en la comida y los medicamentos, ya que aumento la comercialización de alimentos mal etiquetados y adulterados; en 1906, fue promulgada la Pure Food and Drug Law; en la década de 1990, muchos medicamentos fueron retirados del mercado debido a eventos adversos graves descubiertos después de su aprobación (Patel, 2015, p.56).

Ya en 1998, la FDA de EE. UU. Aprobó Herceptin® (trastuzumab), el primer agente terapéutico que incorporó una indicación guiada genéticamente en el momento de la aprobación inicial. El mismo día, se aprobó el ensayo in vitro, HercepTest, como una ayuda para identificar la población objetivo de Herceptin®, pacientes con sobreexpresión de la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en células de cáncer de mama. Este evento no solo significó el inicio de una nueva era para el desarrollo conjunto de la terapia basada en la genética y el ensayo, sin embargo también implicó una complejidad elevada para las autoridades reguladoras, y la finalización del proyecto del genoma humano más adelante (Chang, 2018, p.42).

La ciencia regulatoria se compone de la ciencia fundamental y aplicada que se utiliza para tomar decisiones reglamentarias por parte de los órganos rectores y las agencias. La ciencia regulatoria puede abarcar la amplitud de muchos campos donde los datos científicos se utilizan para desarrollar políticas o leyes para proteger a la población (Howard, 2014, p.729).

Lamentablemente, podemos asegurar que la Ciencia de la Regulación ha surgido tras la aparición de tragedias, es por ello que debe ser implementada y continuada para evitar que estos desafortunados sucesos se repitan. El uso y manejo de la investigación, ciencia y experiencia sirven como prevención y guía de posibles desastres sanitarios es más que una sugerencia, es una necesidad urgente, tomando en cuenta la rápida evolución y desarrollo de las ciencias médicas, biológicas y de la salud, tomar una postura de cuidado y control sobre cada una de las variables e imprevistos que puedan ser una causa de desastre en la salud pública.

Al implementar la ciencia de la regulación en cada paso del proceso de elaboración del medicamento. La ciencia regulatoria se ha definido como la ciencia que se utiliza para desarrollar estrategias y medidas para la toma de decisiones regulatorias por parte de organismos gubernamentales. La ciencia regulatoria abarca disciplinas científicas que supervisan estudios que producen una amplia gama de datos (Howard, 2014, p.728). La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en

inglés) ha definido la ciencia regulatoria como “la ciencia del desarrollo de nuevas herramientas, estándares y enfoques para evaluar la seguridad, eficacia, calidad y rendimiento de los productos regulados por la FDA”. Nuevas herramientas y enfoques para mantener el ritmo o la anticipación de las tecnologías emergentes pueden reducir los costos o aumentar la disponibilidad de productos médicos seguros y efectivos (Adamo, 2015, p.615).

La ciencia de la regulación no es la aplicación de leyes y directrices se trata de investigación básica y aplicada que permite la co-evolución de la ciencia, la legislación, las directrices y las políticas para evaluar la evaluación de beneficios / riesgos en la toma de decisiones reglamentarias de productos médicos y facilitar una toma de decisiones reguladora sólida y transparente a lo largo del desarrollo y la gestión del ciclo de vida de productos médicos (Spindler, 2015, p.44).

La supervisión regulatoria es fundamental para permitir el acceso a vacunas que sean seguras, efectivas y de calidad. Los métodos utilizados por los reguladores deben evolucionar constantemente para que los avances científicos y tecnológicos se apliquen para enfrentar desafíos como los nuevos productos y tecnologías, y también para proporcionar una mayor comprensión de los beneficios y riesgos de los productos existentes (Elmgrena, 2012, p.163).

## OBJETIVO

Realizar una investigación bibliográfica sobre la ciencia de la regulación y su importancia en los procesos regulatorios, en la accesibilidad de los medicamentos, así como en los procesos de aprobación en las nuevas terapias, mediante la búsqueda temática para la elaboración de un documento de referencia destinado a los profesionistas de las ciencias farmacéuticas y en general para todos aquellos profesionales de la salud interesados en el tema.

- Explicar la importancia de la ciencia de la regulación en el ámbito farmacéutico como una herramienta para tomar decisiones respecto a los problemas de salud.
- Identificar las aportaciones de la ciencia regulatoria en las diferentes agencias regulatorias en el mundo y complementarias para analizar sus aportaciones y métodos.
- Resaltar la importancia de la ciencia regulatoria a través de ejemplos, para identificar casos donde la toma de decisiones se realiza por medio de la ciencia, la evidencia y la experiencia.

## METODOLOGÍA

Se realizó un trabajo de investigación, análisis y clasificación temática de información bibliohemerográfica en distintas fuentes de información y bases de datos, en busca de información adecuada y necesaria, que permitió comprender la importancia de la ciencia de la regulación para dar solución a las necesidades regulatorias actuales en el área de la salud. Por lo que el método consistió en búsqueda, discriminación, clasificación, y analizar información, en un periodo de 8 años, con el fin de utilizar solo la necesaria para comprender las funciones de las instituciones regulatoria y la toma de decisiones basadas en un fundamento científico, tomando en cuenta la ciencia, evidencia y experiencia en los aspectos principales de la salud pública. El resultado de dicha investigación, será mostrada en los siguientes capítulos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. LA CIENCIA DE LA REGULACIÓN

#### 1.1 IMPORTANCIA DENTRO DEL ÁMBITO DE LA SALUD

##### 1.1.1 ¿QUÉ ES LA CIENCIA DE LA REGULACIÓN?

Desde que el ser humano ha existido en este mundo ha corrido el riesgo de enfermarse, y con ello ha requerido de remedios y medicamentos para recuperar su estado de salud, lo cual nunca ha sido una tarea fácil, con el paso de los años, se ha sistematizado el estudio y fabricación de los medicamentos, sin embargo, no ha sido suficiente. El control que se tiene de ellos en la

salud pública, ha sido muy bajo, lo cual no ha sido notorio hasta descubrir la presencia de reacciones adversas e intoxicaciones verdaderamente graves, lo que dejó al descubierto un hueco en la atención que deben recibir los medicamentos y terapias. La ciencia de la regulación es aquella que se encarga de llenar ese “hueco”, permitiendo tener un control completo de los medicamentos, desde la pre-formulación, hasta años posteriores a su salida al mercado. Este conjunto de ciencias, que permite asegurar la calidad, seguridad y eficacia de las terapias, es de gran repercusión en la salud pública como guía y herramienta de apoyo.

La Ciencia Regulatoria se ha definido como “La ciencia que se utiliza para desarrollar decisiones regulatorias por parte de organismos gubernamentales.” Ésta abarca muchas disciplinas científicas que supervisan muchos estudios que producen una amplia gama de datos. (Howard, 2014, p.728) La FDA la ha definido como “la ciencia del desarrollo de nuevas herramientas, estándares y enfoques para evaluar la seguridad, eficacia, calidad y rendimiento de los productos regulados por la FDA”. (Adamo, 2015, p.615). También se define como la ciencia del desarrollo de nuevas herramientas, estándares y enfoques para evaluar la eficacia, seguridad, calidad y rendimiento de los productos médicos, a fin de evaluar el riesgo-beneficio y facilitar una toma de decisiones reguladas, sólidas y transparentes (Tan-Koi1, 2017, p.102). Es importante destacar que también establece lo que queda fuera de sus parámetros: no es un nuevo conjunto de normas a seguir y tampoco es un intento de establecer una experiencia de vanguardia en las agencias regulatorias (Donnelly, 2016, p.22).

John G Francis, sugiere que "la regulación se produce cuando el estado restringe la actividad privada para promover el interés público". Aunque no se sabe con exactitud de donde surgió el término "Ciencia Regulatoria" en su larga y poco conocida historia, no deja de ser un elemento fundamental en el cuidado de la salud pública. Callréus sugiere que fue acuñado en la década de 1970, cuando la recién creada Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) se vio obligada a tomar decisiones basadas en información científica incompleta y, a veces, inexistente (Callréus, 2013, p.345). El objetivo de este programa es llenar los vacíos de conocimiento y desarrollar herramientas más efectivas para la toma de decisiones y el desarrollo de políticas (Kusinitz, 2017, p.2).

Otra fuente apunta hacia la propuesta de un concepto comparable por Uchiyama en 1987 y la aparición del término en 1990 en el libro *The Fifth Branch: Science Advisers as Policymakers* por Sheila Jasanoff. La autora, ha definido la aquí revisada como "el cuerpo de conocimiento científico y técnico que sirve para la toma de decisiones regulatorias" (Callréus, 2013, p.345). Donnelly considera que es la adquisición y el análisis de datos suficientes para informar la toma de decisiones pertinentes a la aprobación de productos terapéuticos, dispositivos y cosméticos seguros y efectivos, y garantizar la seguridad y el valor nutricional del suministro de alimentos (Donnelly, 2016, p.22).

Existen varias definiciones hechas por distintos autores, pero es en sí, El uso de la ciencia, la evidencia y la experiencia, para el análisis y recopilación de información, destinado a generar herramientas que permitan la toma de decisiones a las autoridades sanitarias, quienes se encargan de asegurar la efectividad, seguridad y calidad de la terapia que recibe cada paciente en una población.



Figura 1 Diagrama de Venn de la ciencia regulatoria, combinando las tres disciplinas que la conforman.

## 1.2 CAUSAS Y CONSECUENCIAS DE SU IMPLEMENTACIÓN

### 1.2.1 ANTECEDENTES

Para comprender la importancia de la Ciencia de la Regulación, primero se debe conocer aquellos hechos o situaciones que demostraron su ausencia: La administración mediante la reglamentación de los medicamentos modernos comenzó sólo después de un gran avance en las ciencias de la vida en el siglo XIX, que sentó bases sólidas para la investigación moderna de medicamentos y el desarrollo de la industria farmacéutica después de la Segunda Guerra Mundial. En gran medida, han sido eventos desafortunados lo que han catalizado el desarrollo de la regulación de medicamentos más que la evolución de la base de conocimiento (Callréus, 2013, p.346).

El crecimiento del comercio después de la Guerra Civil de los Estados Unidos, Condujo a un aumento dramático en el comercio interno, incluido el aumento de la comercialización de alimentos y medicamentos mal etiquetados y adulterados (Patel, 2011, p.56). Dado el caos social generado por la misma guerra y la dificultad para conseguir provisiones, el control que se tenía sobre los alimentos y los insumos para la salud era decadente en gran medida.

Para combatir este problema, Harvey Washington Wiley, un funcionario federal que trabaja para el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, Abogó por la regulación federal de alimentos y medicamentos con requisitos para un etiquetado preciso, pruebas de seguridad previas a la comercialización y el uso de conservadores químicos sólo en casos necesarios (Patel, 2011, p.56).

En 1906, el Congreso de los Estados Unidos promulgó la *Ley de Alimentos y Sustancias Puras*, que prohíbe el envío de alimentos y medicamentos adulterados y mal etiquetados (Patel, 2011, p.56). Sin embargo, esta ley tenía varias deficiencias, entre ellas, si una fábrica sacaba a la venta un medicamento o alimento que generara un daño a la población, el gobierno no podía



hacer nada sin demostrar primero que fue su producto lo que generó el daño. Suena absurdo, sin embargo fue la primera ley que regulaba la seguridad de los medicamentos.

Poco después, las debilidades de este enfoque fueron resaltadas por varios problemas de salud pública que ocurrieron durante las décadas de 1920 y 1930, la más notable fue la tragedia de la sulfanilamida (Patel, 2011, p.56): En 1937, una compañía preparó una nueva formulación del medicamento sulfanilamida utilizando una mezcla de etilenglicol y agua con sabor a frambuesa. El producto se probó el sabor, la apariencia y la fragancia, pero no la toxicidad. La ley en ese momento no exigía que las empresas manufactureras probaran que los nuevos medicamentos fueran seguros, ni tampoco impedía la venta de medicamentos peligrosos o no probados (Patel, 2011, p.56).

El producto fue ampliamente recetado para tratar infecciones estreptocócicas, y pronto hubo varios informes de enfermedad en pacientes que tomaban el medicamento. Los inspectores de la FDA identificaron a los médicos y farmacias individuales que distribuían el producto y lo retiraron del mercado. Sin embargo, encontrar todo el producto dispensado fue extremadamente difícil y, en consecuencia, más de 100 personas, muchas de las cuales eran niños, murieron por tomar el producto (Patel, 2011, p.56).

Este desastre impulsó la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938 que requería que los fabricantes de medicamentos demostraran la seguridad de los productos a la FDA antes de su comercialización (Patel, 2011, p.56).

La ley también: “requiere que los medicamentos se etiqueten con instrucciones adecuadas para un uso seguro, prohibidas las declaraciones terapéuticas falsas, normas alimentarias obligatorias para el envasado y la calidad, establecer tolerancias para sustancias venenosas en los alimentos, inspecciones autorizadas de fábrica, cosméticos y dispositivos médicos regulados”. Lamentablemente, aunque los fabricantes debían demostrar la seguridad del producto, las herramientas científicas necesarias para cumplir con este requisito estaban en su etapa inicial (Patel, 2011, p.56).

La etapa posterior a la Segunda Guerra Mundial marcó una expansión en las ciencias biológicas con el descubrimiento de muchos medicamentos nuevos y el crecimiento de grandes compañías farmacéuticas. Al mismo tiempo, la necesidad de evaluar la seguridad de los medicamentos y establecer tolerancias para sustancias venenosas en los alimentos estimuló el crecimiento y el desarrollo de herramientas y técnicas científicas regulatorias (Patel, 2011, p.56)

Hubo mejoras en las pruebas de toxicidad animal, integridad de datos y análisis estadístico. La FDA desarrolló un conjunto estandarizado de pruebas de toxicología animal con diseños de estudio estandarizados y recomendaciones de dosificación. La investigación clínica también experimentó mejoras en el diseño del estudio con el desarrollo de ensayos clínicos aleatorios controlados (Patel, 2011, p.56).

A partir de la década de 1950, muchos profesionales de la salud pública recomendaron que se considerara la seguridad de los medicamentos a la luz de la efectividad del producto. Sin embargo, una vez más, el Congreso no pudo obtener apoyo para una ley de medicamentos más fuerte hasta que ocurrió otra tragedia, esta vez con la talidomida (Patel, 2011, p.56):

Entre 1957 y 1961, la talidomida se usó ampliamente en Europa para tratar las "náuseas matutinas" en mujeres embarazadas. Durante este tiempo, más de 10,000 niños en 46 países nacieron con defectos en las extremidades. En 1961, un pediatra alemán relacionó los defectos congénitos con la exposición a la talidomida durante el primer trimestre del embarazo (Patel, 2011, p.56).

La talidomida se eliminó del mercado europeo. Estados Unidos escapó del desastre porque la FDA concluyó que se necesitaban estudios adicionales para cumplir con los estándares de seguridad descritos en la legislación de 1938, manteniendo la talidomida fuera del mercado estadounidense. El Congreso modificó la *Ley de Medicamentos* en 1962 para exigir a los

fabricantes que establezcan la seguridad y la eficacia de los medicamentos a través de ensayos clínicos adecuados y bien controlados antes de la comercialización nacional (Patel, 2011, p.56)

En la década de 1990, muchos medicamentos fueron retirados del mercado debido a eventos adversos graves descubiertos después de la aprobación. En 1999, la FDA aprobó *Vioxx* para el alivio del dolor de artritis en adultos y niños. *Vioxx* había recibido una revisión "prioritaria" por parte de la FDA porque era un inhibidor selectivo de la COX-2 diseñado para mitigar el dolor de las afecciones inflamatorias y al mismo tiempo disminuir el riesgo de hemorragia gastrointestinal causada por medicamentos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos (AINE) (Patel, 2011, p.56).

Debido a que esta selectividad se consideró una mejora significativa con respecto a los medicamentos existentes para contrarrestar el dolor, *Vioxx* se recetó ampliamente a los pacientes y rápidamente se convirtió en el medicamento recetado líder utilizado para tratar la artritis. Inmediatamente después de su aprobación, Merck comenzó un estudio diseñado para medir los posibles efectos beneficiosos de *Vioxx* en el estómago en comparación con otro medicamento AINE, el naproxeno (Patel, 2011, p.56). Sin embargo, aunque se trató de algo completamente insospechado, los resultados no fueron precisamente satisfactorios: Inesperadamente, el estudio mostró que el riesgo de eventos cardiovasculares graves, como ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, aumentó en los pacientes que tomaban *Vioxx* en comparación con el naproxeno. Con base en estos resultados, en 2001, la FDA solicitó que Merck incluyera una advertencia sobre los efectos secundarios cardiovasculares adversos en la etiqueta (Patel, 2011, p.57).

Los resultados de los estudios de vigilancia posteriores a la comercialización sugirieron que de los millones de personas expuestas a *Vioxx*, miles sufrieron efectos secundarios cardiovasculares o murieron. La FDA estimó que *Vioxx* influyó en aproximadamente 28,000 ataques cardíacos y muertes cardíacas repentinas entre 1999 y 2003. Para investigar estos hallazgos de vigilancia posteriores a la comercialización, Merck realizó un estudio adicional

en 2004, que confirmó los riesgos cardiovasculares asociados con el uso de *Vioxx*, y condujo al retiro voluntario de *Vioxx* ese mismo año (Patel, 2011, p.57).

Este desastre de salud pública ocurrió a pesar de los estudios de seguridad previos a la comercialización, realizados en animales y extensos estudios clínicos en humanos, porque los eventos cardiovasculares eran demasiado raros para ser detectados hasta que el producto se usó en una población muy grande (Patel, 2011, p.57).

Este incidente demuestra la importancia de la farmacovigilancia, es decir, el monitoreo continuo de un producto aprobado en la población general para identificar eventos adversos raros y severos rápidamente y evitar un desastre significativo para la salud pública (Patel, 2011, p.57).

A fines del siglo XX, la mayoría de los países industrializados exigían pruebas de seguridad previas a la comercialización de medicamentos y aditivos alimentarios (Patel, 2011, p.58).

En 1995 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) fue fundada para la Unión Europea, (<https://www.ema.europa.eu/en>,18/02/20), poco más tarde, la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA, por sus siglas en inglés), se estableció y entró en servicio en 2004 (Asahina, 2013, p.20). La FDA ha desarrollado un enfoque multifacético para la nanotecnología. La FDA inició un grupo de trabajo de nanotecnología en 2007 para abordar y generar un informe sobre el campo de nanotecnología "emergente" en medicamentos y dispositivos (Howard, 2014, p.731).

La Agencia Europea de Medicamentos, (EMA) la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia de Dispositivos Médicos y Farmacéuticos de Japón (PMDA) destacaron en sus formas distintas la importancia de la ciencia regulatorias como base de una evaluación de buena calidad en sus planes estratégicos (Gispén-de Wied, 2013, p.9). En octubre de 2010 se estableció la División de Investigación Científica Regulatoria de la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos con el objetivo de

mejorar la transparencia de la política de toma de decisiones de la agencia y fortalecer las actividades de investigación internas sobre ciencia regulatoria (Callréus, 2013, p.350).

En 2011 La Primera Cumbre Global sobre Ciencia Regulatoria se celebró del 11 al 12 de agosto en Little Rock, Arkansas. La Cumbre Global sobre Ciencia Regulatoria es "una conferencia internacional para la discusión de tecnologías innovadoras y asociaciones para mejorar la traducción de la ciencia básica en aplicaciones regulatorias dentro del contexto global" (Howard, 2014, p.729). La conferencia se centró en el tema de los mecanismos para la inclusión de la investigación regulatoria como una herramienta para avanzar en la ciencia regulatoria, la seguridad alimentaria, las tecnologías médicas, y salud pública (Howard, 2014, p.729).

La Segunda Cumbre Mundial sobre Ciencia Regulatoria se celebró en Hangzhou, China, del 9 al 11 de mayo de 2012. El tema de la conferencia fue evaluar objetivamente la utilidad y las promesas de modernizar la toxicología como un medio eficaz para facilitar la maduración de tecnologías emergentes como toxicogenómica, secuenciación de última generación y bioinformática, en productos que benefician a los consumidores (Howard, 2014, p.729).

La tercera cumbre anual se convocó del 12 al 13 de septiembre de 2013 en el campus del Centro Nacional de Investigación Toxicológica (NCTR) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. En Jefferson, Arkansas y en Little Rock, Arkansas (Howard, 2014, p.729). La conferencia ofrece una reunión y oportunidad enfocada para científicos del gobierno, la industria, e investigación académica para evaluar objetivamente la utilidad de las tecnologías emergentes para abordar preguntas de investigación regulatoria y para discutir la mejor manera de traducir estas tecnologías en aplicaciones del mundo real (Howard, 2014, p.729).

La ciencia regulatoria como disciplina ha evolucionado en los últimos años con el objetivo de impulsar y promover los fundamentos científicos detrás del riesgo-beneficio y la toma de decisiones por parte de las autoridades regulatorias (Gispen-de Wied, 2013. p.9).

### 1.2.2 BENEFICIOS DE SU IMPLEMENTACIÓN EN EL SECTOR SALUD

La ciencia regulatoria tiene muchas funciones en el manejo de los medicamentos y terapias (también en los alimentos, pero no es el tema a tratar). Lo importante del asunto es: que al ser introducida en la administración gubernamental por medio de las agencias regulatorias, los beneficios que lleva consigo son irremplazables para todo lo que implica el sector salud. En este apartado hablaremos de algunos de estos beneficios.

Para obtener un aprovechamiento real de la ciencia regulatoria, se requiere como requisito indispensable, que ésta se encuentre presente en cada paso de la vida del medicamento. Claro, tal acción requiere de enormes esfuerzos tanto de los reguladores como de los desarrolladores de los medicamentos y de los profesionales de la salud que hacen uso de ellos, sin embargo la retribución por dicho trabajo es realmente satisfactoria.

La implementación de la ciencia de la regulación en cada paso de vida útil del medicamento, desde su pre formulación hasta años después de haber salido a la venta, permite conocerlo desde puntos de vista científicos y administrativos, que a su vez nos darán mayor información sobre el medicamento y/o la molécula que le permitiría a la autoridades sanitarias tomar decisiones de manera prudente y oportuna sobre el uso de medicamentos, productos biológicos, biotecnológicos, genéticos, herbolarios, homeopáticos e incluso dispositivos médicos en la aplicación de terapias a una considerable cantidad de pacientes a nivel nacional, asegurando así la recuperación o sostenibilidad del estado de salud a la población mexicana. Su evolución está íntimamente relacionada con el "principio de precaución" (Callréus, 2013, p.346).

En esta ciencia multidisciplinaria se equilibra la necesidad de proteger la salud pública, sin embargo, avanzar en tecnologías innovadoras, con la supervisión regulatoria que abarca todo el ciclo de vida del producto desde las etapas previas a la aprobación del desarrollo de medicamentos, la identificación y validación de biomarcadores, la demostración de la eficacia

clínica y la calidad hasta las actividades de farmacovigilancia posteriores a la aprobación (Tan-Koii, 2017, p.1). Lo anterior fomenta la investigación y actualización de nuevas tecnologías, sirviendo de apoyo para generar estrategias y administraciones que sirven como guía para tomar decisiones adecuadas de acuerdo a cada caso particular, así como la mejora de las técnicas empleadas para el cuidado y vigilancia de los medicamentos, desde los estudios clínicos hasta la farmacovigilancia.

La ciencia transnacional se refiere al proceso de aplicar el conocimiento obtenido de la investigación biomédica básica a la práctica clínica (Donnelly, 2016, p.22). La ciencia regulatoria y la ciencia transnacional tienen una cosa en común, ambas buscan el desarrollo de la investigación científica (Adamo, 2015, p.615). Teniendo enfoques distintos, la ciencia transnacional y la regulatoria, comparten la misma meta, ambas tienen como objetivo asegurar la salud pública por medio de terapias adecuadas y seguras que cumplan las necesidades de la población a la que va dirigida.

Es beneficioso no sólo en el sector salud sino a nivel económico, ya que genera herramientas y estándares de aprobación para anticipar tecnologías y disminuir los costos, asegurando así la eficacia y seguridad de los medicamentos (Adamo, 2015, p.615). El objetivo general es formular políticas de salud seguras y efectivas que prioricen los beneficios para el paciente y maximicen los beneficios económicos (Donnelly, 2016, p.22). El ritmo o la anticipación de las tecnologías emergentes pueden reducir los costos o aumentar la disponibilidad de productos médicos seguros y efectivos (Adamo, 2015, p.615).

Esto implica, que no sólo nos permite asegurar la calidad y eficacia del medicamento y/o terapia, sino también reducir el costo que implica la inversión destinada a la salud, tanto para la industria, como hospitales, farmacias y también para el Estado, el cual se encarga de garantizar la salud pública de todos los mexicanos, permitiendo invertir menos en la terapia e insumos y más en la mejora y actualización de las instalaciones y el personal, sin comprometer la seguridad por medio de la eficacia de los tratamientos que reciben los pacientes.

Según Gispén-de-Wied la Ciencia Regulatoria consiste en la adquisición y combinación de datos científicos, técnicos y socioeconómicos de manera que permita una toma de decisiones adecuada con respecto a la comercialización y el uso de intervenciones sanitarias innovadoras y rentables por parte de pacientes, esto debe suceder de manera segura y efectiva para el mayor beneficio de los pacientes (Donnelly, 2016, p.22). La investigación regulatoria puede abrir la puerta a la práctica regulatoria basada en la evidencia y servir la *contribución* del regulador a la licencia de medicamentos innovadores en la actualidad (Gispén-de-Wied, 2013, p.9). Es una disciplina creciente en las aplicaciones relacionadas con la medicina (Adamo, 2015, p.615).

Con el aumento de la conciencia en el campo de la ciencia regulatoria, las oportunidades de empleo relacionadas parecen estar en aumento, al menos en una perspectiva más amplia (Callréus, 2013, p.350). Ya que funciona como aporte económico y permite mayores inversiones en el desarrollo de nuevos medicamentos, los cuales, contarán ya con los estándares y tasas de aprobación adecuadas y estructuradas, de manera que, el desarrollo de nuevos medicamentos no sea obstaculizado por la inexactitud o falta de información comprobable, a diferencia de la aprobación regulatoria tradicional.

También ofrece oportunidades para estrategias de traducción innovadoras basadas en farmacología, modelos de resultados clínicos, por ejemplo. Identificar las mejores poblaciones objetivo y de riesgo con el uso de datos posteriores a la comercialización y los análisis de costo-beneficio (Gispén-de Wied, 2013, p.14). El decir que forma parte de la aprobación de los medicamentos implica muchas actividades, para las cuales se requiere también de personal adecuado y capacitado para realizarlas, por lo que es también una importante fuente de empleo para profesionales de la salud y administrativos, ya que generaría una gran cantidad de plazas y lugares disponibles para quienes tengan conocimientos o interés en el área. Además, las compañías y los grupos de la industria que necesitan obtener aprobación para sus productos están buscando miembros del equipo que entiendan el mundo regulatorio (Callréus, 2013, p.350). E incluso de áreas diferentes, como lo es la traducción, que parece pasar desapercibida, pero tiene una parte importante en la distribución del conocimiento en los



distintos países, disminuyendo algunas barreras para que la Ciencia Regulatoria sea expandida por el mundo.

Partiendo de un modelo que ha sido diseñado para regular las moléculas pequeñas, el sistema regulatorio debería avanzar aún más ajustándose a productos innovadores e interdisciplinarios y aprendizaje de productos (Gispén-de Wied, 2013, p.11).

La Ciencia Regulatoria, es también una ciencia evolutiva, es decir, avanza junto con la ciencia y el desarrollo tecnológico, por lo tanto, nunca será una ciencia obsoleta, sino que se ajusta de acuerdo a las necesidades y avances, creando herramientas de apoyo para todas las partes involucradas en la salud, además de ser siempre indispensable para las disciplinas médicas. Partiendo de esto, el sistema regulatorio avanza ajustándose a productos innovadores e interdisciplinarios y aprendizaje de productos (Gispén-de Wied, 2013, p.14).

Parte del mirar hacia los nuevos avances implica vislumbrar temas como las pruebas de seguridad no clínicas, el desarrollo de biomarcadores, el modelo farmacocinético-farmacodinámico y las definiciones de criterios de valoración sustitutos o alternativos, compuestos en ensayos clínicos que son también una parte esencial en el desarrollo de nuevos medicamentos y las agencias regulatorias no pueden ignorar este crecimiento. Además, las cuestiones relacionadas con las pruebas complementarias y la aceptabilidad de los nuevos diseños de ensayos, como los ensayos adaptativos o las extensiones de etiqueta abierta, también serían elementos en una agenda regulatoria de investigación científica (Callréus, 2013, p.349).

Otra área relevante es la evaluación reciente de métodos para la evaluación cuantitativa formal del riesgo-beneficio con el fin de aumentar la transparencia y la coherencia en las decisiones de regulación y concesión de licencias (Callréus, 2013, p.349). De lo cual se encargan las agencias regulatorias como una de sus tareas principales en perspectivas éticas y sociales, como revisaremos más adelante.

### 1.3 ANÁLISIS Y PERSPECTIVAS DE LA CIENCIA REGULATORIA

#### 1.3.1 CIENCIA DE LA REGULACIÓN COMO HERRAMIENTA ESTRATÉGICA EN LA TOMA DE DECISIONES

No se trata de una tarea sencilla, la Ciencia de la Regulación es en sí, un conjunto de ciencias, que por separado son útiles como apoyo en el cuidado de la salud, pero en fusión, son una indispensable herramienta, que genera enormes contribuciones, no sólo a la población, aquellos individuos en el papel de pacientes, sino también a la economía y estabilidad de una nación, por lo que no puede ser tomado simplemente a la ligera.

Como toda Ciencia debe contar con una estructura y método a seguir, que permitan el uso sistemático y organizado de herramientas y conocimientos, generando así un criterio sobre la decisión a tomar, para poder realizar dicha acción sin riesgo de repercusiones, de lo contrario, no sería adecuado llamarla “Ciencia”.

Para poder hacer uso de la Ciencia Regulatoria como guía y herramienta, se requiere la presencia de varios elementos esenciales, entre ellos, una metodología estratégica para la investigación, aprobación y rechazo de los medicamentos en caso de cualquier efecto negativo considerablemente peligroso.

El desarrollo de fármacos hoy en día es un proceso costoso y que requiere de mucho tiempo. Lleva un promedio de aproximadamente 10 años, y los analistas de la industria estiman que 1.800 millones de dólares estadounidenses se encuentran en la etapa de descubrimiento de medicamentos hasta la autorización de comercialización (Gispén-de Wied, 2013, p.10). El sistema de aprobación regulatorio actual para la colocación de productos de salud a disposición de los pacientes es esencialmente un ejercicio binario (aprobación / desaprobarción) y es un proceso costoso, largo y tortuoso (Donnelly, 2016, p.21). En un entorno tan cambiante, es de suma importancia buscar estrategias que mantengan el sistema manejable, eficiente y asequible tanto para los reguladores como para la industria (Gispén-de

Wied, 2013, p.11). Sobre todo, para poder cubrir las estrictas exigencias del siglo XXI y posteriores tomando en cuenta la gran cantidad de población que debe ser cubierta.

En el contexto de las autorizaciones de productos farmacéuticos, la autora Sheila Jasanoff hace mención de tres componentes distintos en el proceso regulatorio de toma de decisiones: El primer componente, es la regulación que lleva a cabo una empresa a través de su programa de desarrollo y proporciona datos sobre la seguridad y eficacia de un producto medicinal (Callréus, 2013, p.346). La información proporcionada directamente por la empresa lamentablemente no es siempre confiable al 100%, a menos que sea supervisada y vigilada por alguna agencia regulatoria, en cada una de las etapas del desarrollo.

El segundo componente es la evaluación de la Ciencia Regulatoria por parte de los reguladores, mientras que el tercer componente del desarrollo de directrices políticas a menudo es el resultado de un diálogo entre empresas y reguladores (Callréus, 2013, p.346). Y es aquí donde hacemos alusión a las agencias regulatorias y reguladores, quienes se encargan de cumplir esta función.

Las intervenciones sanitarias y los nuevos desarrollos de medicamentos se han vuelto cada vez más complejos, no sólo desde una perspectiva científica sino también desde otras perspectivas, incluidas las de carácter estratégico, financiero y ético (Donnelly, 2016, p.21). La evaluación de riesgos en las diferentes fases del ciclo de vida de los medicamentos debe diseñarse de modo que prevea salvaguardar que los medicamentos en el mercado mantengan un balance positivo en el caso de problemas de seguridad recientemente identificados (Gispén-de Wied, 2013, p.13). Si un problema de seguridad se presenta, se debe tener serias consideraciones sobre el medicamento, sin embargo, si se continúa con su desarrollo o es completamente eliminado del mercado es decisión de las autoridades regulatorias, lo cual no es sencillo, pero con el uso de la ciencia regulatoria de una forma racional, concreta y por lógica, estructurada, es posible tomar dicha decisión.

La Junta de Evaluación de Medicamentos, (MEB) declara que: "la ciencia regulatoria es la ciencia de desarrollar y validar nuevos estándares y herramientas para evaluar el beneficio / riesgo de los medicamentos, facilitando una toma de decisiones regulatorias sólida y transparente" (Gispén-de Wied, 2013, p.9). Actualmente la evaluación únicamente se realiza bajo dos alternativas, sí y no, o mejor dicho, aprobado o no aprobado, dejando de lado las posibilidades que existen hacia algún medicamento que en ese momento se encuentre en duda su aprobación.

Es parte de la estrategia tomar planes de acción que integren la ciencia regulatoria en todos los ámbitos relacionados con la salud, y elaboración de criterios de evaluación para los medicamentos, basados en la evidencia científica y experiencia en casos anteriores que permita considerar que hacer con el medicamento o insumo médico que se encuentre en observación. Tendría en cuenta la información de flujo sobre la eficacia y la seguridad que surge después del lanzamiento en el mercado, además de influir en las decisiones de fijación de precios y reembolsos que se tomarán en esa fecha (Donnelly, 2016, p.22).

No en todos los casos, rechazar el medicamento es la mejor opción, en ocasiones existen otras alternativas para ese medicamento, por lo que la información obtenida permitirá tener un panorama más amplio de lo que es la aprobación y el desarrollo de Medicamentos. En particular, los estudios de utilización de medicamentos, a menudo rechazados por la ciencia académica, son a menudo de gran valor para los reguladores (Callréus, 2013, p.349). Ya que este es una gran fuente de información y evidencias que pueden ser realmente útiles en un futuro, cuando se presenten casos similares. Un ejemplo de esto, es el seguimiento del impacto de las iniciativas de minimización de riesgos. Los riesgos relativos son importantes para estudiar las relaciones causales en la ciencia académica, pero los riesgos absolutos pueden ser más relevantes para la toma de decisiones regulatorias (Callréus, 2013, p.349).

Otra área de interés potencial para la ciencia regulatoria sería estudiar las métricas de resultados, ya que estas pueden ser diferentes para fines regulatorios (Callréus, 2013, p.349). También es acertado considerar una revisión a los criterios de evaluación de medicamentos

nuevos o innovados, tomando en cuenta que no siempre son completamente acertados en la decisión de rechazar o aprobar. Por ejemplo:

“En este contexto, el concepto de "medidas de impacto poblacional" podría mencionarse como un ejemplo de un conjunto de indicadores de resultados adecuados para la formulación de políticas regulatorias relacionadas con la salud pública. Por último, parece razonable que la ciencia regulatorias participe en la interpretación de los trabajos relacionados con los productos farmacéuticos relacionados con la traducción de textos legales a criterios médicos o científicos significativos.” (Callréus, 2013, p.349).

Uno de los retos planteados es eliminar los paradigmas actuales que establecen como deben ser evaluados los fármacos y moléculas emergentes. Ya que, como es bien dicho, “no es posible obtener un resultado diferente haciendo lo mismo”. El concepto de "licencia adaptativa" reconoce explícitamente que el desarrollo de la evidencia es un proceso continuo y que la aprobación regulatoria debe realizarse en etapas a medida que se obtenga nueva evidencia de estudios observacionales o ensayos clínicos aleatorios (Callréus, 2013, p.349).

La FDA describe tres fases distintas de la ciencia regulatorias en el campo de la salud humana. El primero de estos consiste en una fase inicial cuando las decisiones se toman sobre la base de información científica incompleta o inadecuada (Donnelly, 2016, p.21). Esto es más común de lo que parece, podemos atribuirlo a distintos factores, sin embargo, cada causa particular debe ser erradicada según el caso, pero hay una razón que es más que obvia, y es la falta de la implementación de la ciencia regulatoria.

A esto le sigue una fase exploratoria cuando se desarrollan varias herramientas o modelos y, finalmente, conducen a una fase operativa estándar cuando a veces se usan instrumentos de medición nuevos o mejorados para reevaluar las decisiones tomadas e incluso implementadas al principio (Donnelly, 2016, p.21). El enfoque requiere que la generación de evidencia posterior a la aprobación tenga que ser más sólida y confiable si la aprobación inicial se basa en evidencia limitada previa a la aprobación en una pequeña población de pacientes (Callréus, 2013, p.349).

De esta manera, se determina que la nueva metodología es aceptable o no, desde el punto de vista regulatorio. Una vez aprobada, la nueva metodología está disponible para todos los interesados, incluida la industria, las asociaciones público-privadas, los consorcios de investigación y el ámbito académico, y por lo tanto puede funcionar para aquellos que están fuera de las principales compañías farmacéuticas, como los fabricantes de dispositivos médicos (Donnelly, 2016, p.24). El conocimiento adquirido facilita la evaluación regulatoria y, por lo tanto, fomenta el desarrollo de productos médicos innovadores (Kusinitz, 2017, p.2).



Figura 2 Ejemplos de algunas herramientas proporcionadas por la Ciencia Regulatoria para la toma de decisiones.

### 1.3.2 ACCESO A NUEVOS MEDICAMENTOS Y TERAPIAS

Todos los seres humanos en el mundo cuentan con los derechos básicos, que no le pueden ser negados a nadie, entre ellos se encuentran la vida, la educación y por supuesto la salud, (entre otros). Todos los gobiernos del mundo están obligados a asegurar este derecho, y México no es la excepción, la constitución política de los Estados Unidos Mexicanos, establece en el artículo 4º, que: “Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo que dispone la fracción XVI del artículo 73º de esta Constitución. ”

El Artículo 73º Establece que: “La autoridad sanitaria será ejecutiva y sus disposiciones serán obedecidas por las autoridades administrativas del País.”

En otras palabras, las instituciones gubernamentales están obligadas a asegurar este derecho, y la ciencia de la regulación es una herramienta indispensable para dicho derecho. La ciencia de la regulación permite tener un mayor conocimiento sobre los posibles medicamentos y terapias, que pueden ser de utilidad para tratar con las diversas necesidades de la población.

El propósito del sistema de aprobación regulatorio para la comercialización de productos para el cuidado de la salud es proteger al público. Al mismo tiempo, debe garantizar el acceso a los últimos productos e intervenciones de manera oportuna (Donnelly, 2016, p.21).

La adopción de una estrategia enriquecida podría reducir el "desperdicio" de recursos, al identificar por adelantado a la población objetivo e inscribir a estos pacientes directamente en los ensayos fundamentales (Tan-Koi1, 2017, p.7). Al tener mayor información y precedentes de las múltiples terapias que existen, es posible identificar las terapias más adecuadas para cada paciente, evitando gastos innecesarios de inversión, equipo, personal, medicamentos, tiempo y cualquier otro insumo no necesario o incorrecto, que podría generar una pérdida sin beneficios reales en el paciente, además de ser un apoyo para que las autoridades sanitarias

tomen decisiones adecuadas para que las distintas alternativas de terapias y medicamentos puedan llegar a toda la población de la manera más eficaz y segura posible.

Se necesitan regulaciones que reflejen principalmente las preocupaciones de los pacientes y que faciliten la entrada de productos al mercado. El proceso requiere una combinación de recursos en una escala sin precedentes de sectores muy diferentes, tanto dentro como fuera de la industria (Donnelly, 2016, p.21). Al hacerlo, los resultados de los ensayos de eficacia se basarán en el rendimiento de los fármacos candidatos demostrados en la población objetivo y se considerarán relativamente más sólidos que los datos extrapolados del subgrupo de una población del estudio (Tan-Koi1, 2017, p.7). De esta manera, permite que los tratamientos sean personalizados y más definidos de acuerdo no solo al tipo de enfermedad o padecimiento, sino también al del paciente y a las alternativas que conlleva la patología o patologías que puedan existir en ese momento.

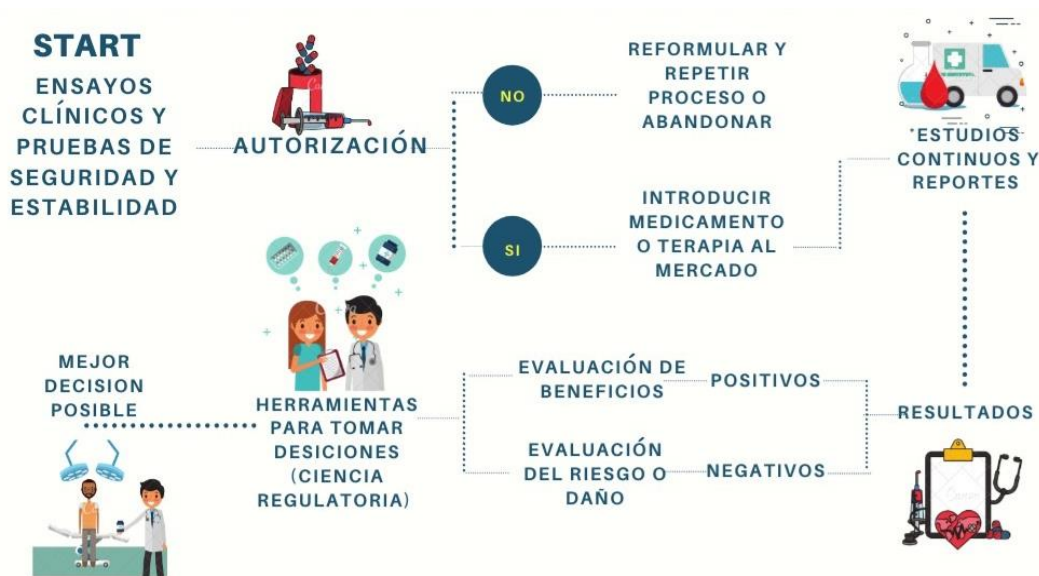


Figura 3 Proceso de la Ciencia Regulatoria.



En las terapias médicas, no se puede simplemente depender de la “prueba y error”, ya que hablamos de la salud de una población, por ello, es necesario contar con un método adecuado y los avances tecnológicos necesarios para llevar a cabo la mejor opción posible, que garantice la seguridad y eficacia del tratamiento, lo cual no puede conseguirse si no se cuenta con la intervención regulatoria, quien brinda el apoyo y es una guía que permite encontrar la ruta correcta mediante la toma de decisiones fundamentada y coherente, de acuerdo a los antecedentes e información existente del caso o situación que se presenta.

La toma de decisiones no sirve de nada (en el ámbito de la salud) si no cuenta con un respaldo científico sólido. Por lo tanto, proporciona un puente entre la investigación clínica y la toma de decisiones económicas, que afecta el acceso de los pacientes a los productos sanitarios (Donnelly, 2016, p.24). La investigación regulatoria puede impulsar y explicar lo que se necesita para el desarrollo de medicamentos en ciertas áreas, por ejemplo. Enfermedades huérfanas (Gispén-de Wied, 2013, p.10). Los resultados de estos esfuerzos se ponen a disposición del público y de los desarrolladores de productos (Kusnitz, 2017, p.6).

El momento es maduro para transformar el proceso regulatorio del actual enfoque de sí / no a una estrategia de gestión del ciclo de vida basada en la ciencia. Es decir, debe cubrir todos los aspectos del desarrollo del producto desde el laboratorio hasta la clínica (Donnelly, 2016, p.27). Esto, es un gran escalón para promover la innovación, por la inclusión de nuevos modelos de análisis de datos, tanto nuevos como los ya conocidos, de manera que la predicción de los resultados clínicos sea posible entre el laboratorio y la evaluación clínica, evitando así, inconvenientes causados por los medicamentos más recientes.

### 1.3.3 BIOTECNOLOGÍA Y CIENCIAS ÓMICAS

La farmacogenómica se ha posicionado como una de las ciencias emergentes más prometedoras que ha atraído una atención considerable (Tan-Koi1, 2017, p.1). La biotecnología y las ciencias ómicas, son ciencias en desarrollo, cuyo conocimiento y estudio

no tienen mucho tiempo, lo cual representa un desafío para la ciencia regulatoria, pues son pocos los estándares y aún menos los antecedentes de los medicamentos producto de dichas ciencias.

La biotecnología, se enfoca en la aplicación de la tecnología a los procesos biológicos, y de ella, pueden proveer grandes avances a la salud, sin embargo, la información sobre ellas aún es escasa y es necesario aumentar la investigación y observación a los posibles efectos indeseados que dichos productos médicos puedan generar.

Parte de ello son las ciencias ómicas, que se basan en el análisis de un gran volumen de datos, y por lo tanto se valen de la bioinformática y de técnicas rápidas. Las cuales son:

**Transcriptómica:** La transcriptómica estudia y compara transcriptomas, es decir, los conjuntos de ARN mensajeros o transcritos presentes en una célula, tejido u organismo. Como los proteomas, los transcriptomas son muy variables, ya que muestran qué genes se están expresando en un momento dado (<http://www.argenbio.org/index.php?action=novedades&note=228>, 18/02/20).

**Proteómica:** Proteómica es estudio a gran escala de las proteínas, en particular de su estructura y función. Las proteínas son partes vitales de los organismos vivos, ya que son los componentes principales de las rutas metabólicas de las células (<https://cienciasomicas.wordpress.com/proteomica/>, 18/02/20).

**Metabolómica:** La metabolómica es el estudio y comparación de los metabolomas, es decir, la colección de todos los metabolitos (moléculas de bajo peso molecular) presentes en una célula, tejido u organismo en un momento dado. Estos metabolitos incluyen a intermediarios del metabolismo, hormonas y otras moléculas de señalización, y a metabolitos secundarios (<http://www.argenbio.org/index.php?action=novedades&note=231>, 18/02/20).

Debido al poco conocimiento que tenemos de estas ciencias, es necesario acompañarlas en el ámbito regulatorio en cada paso de su crecimiento, para no cometer el mismo error que se cometió con los medicamentos tradicionales, e incluir la regulación en su desarrollo, de

manera, que permita a las autoridades sanitarias la toma de decisiones mediante a una evaluación riesgo-beneficio que las terapias propuestas puedan brindar en cada situación. La aplicación farmacogenómica en la ciencia regulatoria, proporcionarán una mejor comprensión de esta área innovadora y ayudarán a establecer direcciones (Tan-Koii, 2017, p.1).

La ciencia genómica ha desempeñado un papel importante en la generación de nuevos conocimientos en el campo de la investigación básica, y actualmente surgen dudas sobre su potencial para respaldar los procesos regulatorios (Tong, 2015, p.102). El proceso de autorización de comercialización centralizada es obligatorio para todos los medicamentos derivados de la biotecnología y otros procesos de alta tecnología (Donnelly, 2016, p.23).

Los biofarmacéuticos difieren de las moléculas pequeñas en términos de estructura y farmacología, y se prescriben para diferentes poblaciones de pacientes (Gispén-de-Wied, 2013, p.11). Es posible que no haya una estrategia clara para caracterizar un producto fabricado para verificar que sea seguro y potente antes de exponer a los sujetos del estudio en ensayos clínicos de investigación (Kusinitz, 2017, p.1).

Los productos biológicos a menudo provocan respuestas inmunitarias que, según el producto, podrían ser un resultado deseado de la intervención (es decir, una respuesta inmunitaria protectora inducida) o un resultado no deseado (Kusinitz, 2017, p.2). Los biofarmacéuticos son especialmente propensos a las reacciones inmunológicas y su perfil de seguridad puede verse afectado por cambios aparentemente menores en el proceso de producción (Gispén-de-Wied, 2013, p.11). Esto motivó los desarrollos en áreas terapéuticas específicas o si la necesidad de emitir un documento regulatorio se debe a avances en las áreas específicas (Tan-Koii, 2017, p.4).

Una guía regulatoria que aborda específicamente el uso de metodologías farmacogenómicas en la evaluación de farmacovigilancia de medicamentos, como la publicada por la EMA, será útil tanto para los desarrolladores de medicamentos como para los profesionales de la farmacovigilancia (Tan-Koii, 2017, p.5). Para garantizar que los desarrolladores de productos

consideren este riesgo, la FDA emitió una guía para la industria ("Evaluación de inmunogenicidad para productos terapéuticos") (Kusnitz, 2017, p.4).

Se ha predicho que el enfoque de Farmacogenómica se centrará en el avance de la ciencia médica y la mejora de la efectividad de la atención médica en el futuro para aumentar la conciencia sobre la disponibilidad de las directrices, algunas de las cuales ya existen en un continente, pero no en el otro (Tan-Koi1, 2017, p.7). El procedimiento centralizado también está abierto a productos que brindan una importante innovación terapéutica, científica o técnica, o en cualquier otro aspecto en interés de la salud del paciente (Fergal Donnell, 2016 p.23). Las aplicaciones actuales de farmacogenómica en la ciencia regulatoria abordarán las brechas de conocimiento y es útil para definir objetivos de investigación estratégicos, decisiones clínicas y decisiones médicas personales (Tan-Koi1, 2017, p.4).

Las moléculas pequeñas y los productos biofarmacéuticos pueden no ser tan diferentes como se demostró en los estudios informados, pero sí requieren un programa de monitoreo de seguridad personalizado centrado en sus características únicas y específicas (por ejemplo, toxicidad versus inmunogenicidad), junto con herramientas e instrumentos que sirvan para este propósito (Gispén-de-Wied, 2013, p.12). Aunque los ensayos clínicos aleatorios diseñados para minimizar el sesgo y la confusión son el estándar de oro para la generación de evidencia, puede que no sea factible o ético estudiar las reacciones adversas a fármacos relacionadas con medicamentos farmacogenómicos utilizando ensayos clínicos aleatorios (Tan-Koi1, 2017, p.7). Los diseños de ensayos clínicos deben optimizar la recopilación de datos que permita la evaluación reguladora de la seguridad y la eficacia (Kusnitz, 2017, p.2).

La FDA y la EMA, tienen grupos de trabajo, a saber, Grupo de Genómica y Terapia Dirigida (parte de la Oficina de Farmacología Clínica de la FDA) y Grupo de Trabajo de Farmacogenómica (que informa al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)), que tienen la tarea de proporcionar información sobre las aplicaciones de Farmacogenómica en el descubrimiento, desarrollo, regulación y uso de medicamentos mediante la provisión de asesoramiento científico, el desarrollo de políticas y guías relevantes, la realización de

investigaciones regulatorias y la organización de talleres educativos y reuniones informativas (Tan-Koii, 2017, p.2).

A la inversa, el uso de estudios observacionales sería más adecuado en este contexto, dada la rareza de las reacciones adversas a los medicamentos (Tan-Koii, 2017, p.7). Estos problemas son particularmente difíciles cuando se realizan ensayos clínicos de tratamientos nuevos para enfermedades raras donde el número de pacientes disponibles, y por lo tanto el tamaño de los grupos de ensayos clínicos, es bastante pequeño (Kusinitz, 2017, p.2).

Esta imprevisibilidad de los problemas de seguridad se ha intensificado desde la introducción de versiones competitivas de productos biofarmaceuticos, los llamados biosimilares (Gispende Wied, 2013, p.11). La revisión de las Publicaciones del Grupo Genómico de la FDA proporcionó una perspectiva perspicaz sobre los desafíos y oportunidades de incorporar farmacogenómica en las regulaciones de medicamentos (Tan-Koii, 2017, p.2). Esto requiere el uso de métodos y estándares validados para evaluar productos, incluidas las pruebas en proceso y de liberación de lotes (Kusinitz, 2017, p.2).

Se reconoció que existe la necesidad de un camino global en el establecimiento de un marco regulatorio de bioinformática para el desarrollo de procesos transparentes, confiables, reproducibles y auditables en la gestión de riesgos de seguridad de productos alimenticios y médicos (Tong, 2015, p.102). La FDA de EE. UU. Ha lanzado la precisión FDA, un portal comunitario de investigación y desarrollo que permite probar, pilotear y validar los enfoques bioinformáticos nuevos y existentes para abordar el uso emergente de la secuenciación de próxima generación desde el lado del banco hasta la cabecera y la organización de talleres relacionados con Farmacogenómica para la industria (Tan-Koii, 2017, p.7). Para garantizar que los desarrolladores de productos consideren este riesgo, la FDA emitió una guía para la industria ("Evaluación de inmunogenicidad para productos terapéuticos"). (Kusinitz, 2017, p.4).

La base del conocimiento de un producto dado, p. Ej. La forma en que interactúa con su objetivo y las probables reacciones inmunológicas adversas a los medicamentos, una

estrategia caso por caso de farmacovigilancia cuidadosamente diseñada, debe determinar el conjunto de herramientas óptimo para establecer el perfil de riesgo de beneficios de un biofarmacéutico (Gispén-de-Wied, 2013, p.9). De hecho, los atributos críticos que se correlacionan con la seguridad, la pureza y la potencia pueden no ser conocidos (Kusinitz, 2017, p.3).

Un desafío importante que enfrentan los reguladores y la industria es que no conocemos las propiedades medibles y clave de las células madre que se correlacionan con los resultados clínicos deseados específicos (Kusinitz, 2017, p.3). Además, es posible que se deban desarrollar estándares probatorios para nuevas tecnologías como las terapias (de células madre) o genéticas, vacunas terapéuticas, productos de diagnóstico complementarios o "nuevas combinaciones nuevas" (que incluyen dos componentes inefectivos por separado) (Callréus, 2013, p.349).

Una posible facilitación de la implementación de Farmacogenómica a la práctica clínica sería aprovechar las pautas de implementación existentes para su adopción a las prácticas locales (Tan-Koii, 2017, p.7). También se requiere para medicamentos humanos para el tratamiento del VIH / SIDA, el cáncer, la diabetes, las enfermedades neurodegenerativas, las disfunciones inmunitarias y los trastornos virales (Donnell, 2016, p.23). La investigación con células madre promete tratamientos médicos innovadores para una variedad de enfermedades, pero también plantea desafíos únicos para la toma de decisiones reglamentarias (Kusinitz, 2017, p.3).

Los rápidos desarrollos de Farmacogenómica en la ciencia regulatoria, se anticipa una mayor presentación basada en datos farmacogenómicos y, por lo tanto, la importancia para la integración regulatoria de los datos farmacogenómicos y la provisión de una mayor orientación a la industria para consideraciones sobre la presentación y análisis de datos farmacogenómicos (Tan-Koii, 2017, p.7).

El desarrollo de un nuevo método para predecir la capacidad funcional diferenciada de las células madre mesenquimatosas humanas (células del estroma mesenquimatosas

multipotentes) después de la inducción osteogénica. Utilizando información morfológica unicelular de alta dimensión, los científicos del CBER demostraron que, en 3 días, los datos morfológicos se correlacionaron con los ensayos de mineralización de 35 días con una precisión > 90% (8). El desarrollo, la evaluación y la comunicación de métodos innovadores, como el descrito anteriormente para identificar la capacidad de diferenciación ósea, proporcionan a la comunidad una nueva herramienta basada en células madre para facilitar el desarrollo de productos médicos innovadores (Kusinitz, 2017, p.3).

El Centro para la Evaluación e Investigación Biológica facilita la traducción exitosa del desarrollo de productos médicos en etapas iniciales a terapias autorizadas seguras y efectivas (Kusinitz, 2017, p.2). Este tema debería estar en la agenda de la industria, la academia y los reguladores juntos, es una declaración de opinión que también se toma de una revisión de la literatura, que investiga herramientas para el cambio de pruebas en animales en un sistema que se dice que creó su propio punto muerto (Gispén-de-Wied, 2013, p.12).

La guía, una colaboración entre el CBER y el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER, por sus siglas en inglés), incorpora el conocimiento y una mejor comprensión mecánica obtenida de los ensayos clínicos, los eventos adversos posteriores a la comercialización y los estudios de laboratorio e inicios, incluida la investigación del CBER (Kusinitz, 2017, p.4).

Europa también ha emitido una guía más reciente sobre "Guía sobre buenas prácticas de farmacogenómica" para incorporar este enfoque holístico de la traducción de Farmacogenómica (Tan-Koii, 2017, p.7). Con el fin de garantizar la comprensión de los desafíos que los productos biofarmacéuticos presentan para el sistema regulatorio, se estudiaron los problemas de seguridad del producto y la capacidad de los instrumentos reguladores existentes para enfrentar estos problemas (Gispén-de-Wied, 2013, p.11).

Existen diferencias en el alcance de las guías regulatorias entre los dos continentes. Por ejemplo, la FDA publicó directrices, por nombrar algunas, sobre la aplicación de

Farmacogenómica en la hepatitis C crónica, la lesión hepática inducida por medicamentos, el diagnóstico de cáncer de mama y la mutación del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, mientras que la EMA publicó el uso de Farmacogenómica en oncología y Ensayos clínicos cardiovasculares (Tan-Koii, 2017, p.4). El Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos hace contribuciones críticas a los esfuerzos de la FDA para cumplir su misión reguladora (Kusinitz, 2017, p.6). Como resultado, la mayoría de los medicamentos genuinamente novedosos se autorizan de esta manera a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (Donnell, 2016, p.23).

El espectro de actores interesados incluye agencias de financiamiento que establecen direcciones para la investigación transnacional; instituciones de investigación que desarrollan y validan la industria farmacéutica que es responsable de las presentaciones reglamentarias y de llevar el producto al mercado; así como a los médicos y pacientes que utilizan los medicamentos y se guían por la información proporcionada en las etiquetas de los medicamentos (Tan-Koii, 2017, p.4).

La capacidad de identificar subpoblaciones prospectivas genéticamente en riesgo para reacciones impredecibles y potencialmente fatales como la necrólisis epidérmica tóxica inducida por carbamazepina / síndrome de Stevens-Johnson y la hipersensibilidad inducida por abacavir ha demostrado un gran impacto en la salud pública, que proporcionó a los médicos una mayor confianza para usar estos medicamentos, que de otra manera serían económicos y efectivos, que hubieran sido beneficiosos para muchos otros pacientes que no están en riesgo genéticamente (Tan-Koii, 2017, p.7).

Además del conocimiento obtenido al comparar moléculas pequeñas y productos biofarmacéuticos, existe la necesidad de centrarse en los desafíos futuros encontrados en la farmacovigilancia y la gestión de riesgos de los productos biofarmacéuticos (Gispén-de-Wied, 2013, p.12). Por lo tanto, las materias primas y los productos en sí deben someterse a pruebas exhaustivas para garantizar la ausencia de agentes infecciosos contaminantes (agentes adventicios) (Kusinitz, 2017, p.2).



Sería interesante profundizar en los temas que se enfrentan en la integración del biomarcador Farmacogenómico en el desarrollo de fármacos en las diversas áreas terapéuticas (Tan-Koi1, 2017, p.4).

La inclusión de la información farmacogenómica en las etiquetas de los medicamentos generalmente se guía por el balance general de beneficios y riesgos, el tamaño del efecto del biomarcador farmacogenómico en la población objetivo, así como la solidez y la consistencia de las pruebas (Tan-Koi1, 2017, p.5).

El programa de investigación intramural activo del Centro ofrece tres capacidades importantes: respuestas rápidas a las necesidades urgentes de salud pública, como una señal de seguridad post-comercialización recientemente identificada o un brote de EID; desarrollo y evaluación de nuevos métodos para avanzar en el desarrollo de productos al proporcionar mejores herramientas para evaluar la seguridad, la eficacia o la calidad del producto; preparación para futuros productos mediante la evaluación de posibles problemas de seguridad o el desarrollo de nuevos métodos y modelos para caracterizar nuevos productos complejos que mejoren la eficacia y la calidad del producto (Kusinitz, 2017, p.6).

La información farmacogenómica en las etiquetas de los medicamentos puede influir en las decisiones de genotipado, el patrón de prescripción del medicamento y las actividades de farmacovigilancia circundantes, e inevitablemente afecta no solo a los pacientes, sino también a los clínicos, reguladores y compañías farmacéuticas (Tan-Koi1, 2017, p.5).

Muchos productos médicos biológicos son virus vivos, bacterias o células de mamíferos (Kusinitz, 2017, p.2). En la fase de desarrollo farmacológico temprano a tardío, el conocimiento de los biomarcadores farmacogenómicos desempeña un papel fundamental en la orientación de los diseños de ensayos clínicos, para identificar a los pacientes en riesgo o aquellos que probablemente respondan a las terapias dirigidas (Tan-Koi1, 2017, p.7).

Sobre la base del mismo conocimiento de la especificidad del objetivo de los productos biofarmacéuticos y la diferencia entre los animales y los seres humanos, se estudian los requisitos no clínicos para los productos biofarmacéuticos y las moléculas pequeñas (Gispende-Wied, 2013, p.12). La importancia de la recopilación preventiva de muestras de datos genómicos en ensayos clínicos de preaprobación para permitir a los desarrolladores de medicamentos validar medicamentos de manera más eficiente. Las señales asociadas a PGx observadas en los ensayos de fase 4. Sin embargo, este es uno de los temas menos discutidos y se deben alentar más discusiones y orientaciones en esta área (Tan-Koii, 2017, p.7).

## 2. CIENCIA DE LA REGULACIÓN EN EL MUNDO

### 2.1. PRINCIPALES INSTITUCIONES Y SUS CONTRIBUCIONES A LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

La ciencia regulatoria, requiere de instituciones gubernamentales y administrativas, sin las cuales, no puede ser ejercida, en el mundo, existen algunas instituciones que se han dedicado a apoyar y administrar al sector salud desde un punto de vista científico y regulatorio, gracias a las cuales, la ciencia de la regulación es actualmente una realidad.

#### 2.1.1. FDA

Entre las instituciones que actualmente fungen como autoridades regulatorias, tenemos primero la FDA, no solo por ser una de las primeras en ser fundadas, sino también por ser pionera en la incorporación de la ciencia de la regulación en el sector salud.

Aunque los orígenes de la FDA se remontan al nombramiento del químico Lewis Caleb Beck para la División de Agricultura en la Oficina de Patentes en 1848, su origen como agencia federal de protección al consumidor comenzó con la aprobación de la Pure Food and Drugs Act (Ley de la Pureza de los Alimentos y Medicamentos) de 1906. Esta ley fue la culminación de aproximadamente 100 proyectos de ley durante veinticinco años que proponían detener los graves y prolongados abusos en el mercado de productos para el consumidor (<https://www.fda.gov/>, 12/10/19).

La aprobación de la Ley de 1906 se debió en gran parte a los incansables esfuerzos científicos y políticos de Harvey Washington Wiley, quien en esa época era el químico principal de la Agencia de Química del Departamento de Agricultura de Estados Unidos, predecesora de la FDA. Esta Ley de 1906, que prohibió los alimentos y medicamentos con etiquetados engañosos y adulterados en el comercio entre estados, encomendó a la Agencia de Química el cumplimiento de sus disposiciones (<https://www.fda.gov/>, 12/10/19).

En 1906, el Congreso de los Estados Unidos promulgó la Ley de Alimentos y Medicamentos Puros, que prohibía el envío de alimentos y medicamentos adulterados y mal etiquetados. En 1937, una compañía preparó una nueva formulación del medicamento sulfanilamida como se ha mencionado anteriormente el producto fue ampliamente y pronto hubo varios informes de enfermedades en pacientes que tomaban el medicamento, este desastre dio impulso a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938 que exigía a los fabricantes de medicamentos demostrar la seguridad del producto ante la FDA antes de su comercialización (Patel, 2011, 56).

La ley también: exige que los medicamentos estén etiquetados con instrucciones adecuadas para un uso seguro; prohibidas falsas reclamaciones terapéuticas; normas alimentarias obligatorias para embalaje y calidad; establecer tolerancias para sustancias venenosas en los alimentos; inspecciones de fábrica autorizadas; así como cosméticos y dispositivos médicos regulados. Aunque los fabricantes debían demostrar la seguridad del producto, las herramientas científicas necesarias para cumplir con este requisito se encontraban en su infancia (Patel, 2011, p.56).

Esto también fue configurando el concepto regulatorio del equilibrio en riesgo/beneficio en el proceso de aprobación para productos médicos. En 2010, la FDA de los EE. UU., Como una autoridad basada en la ciencia, y además de la Iniciativa más rápida europea de medicamentos seguros, comenzó a impulsar la base científica regulatoria de sus operaciones, que se ha centrado en temas de interés multidisciplinarios (Spindler, 2015, p.46).

### 2.1.2. EMA

La FDA no es la única agencia regulatorias que se ha encargado de gestionar las terapias y medicamentos en el mundo, existen otras agencias que han cumplido con un papel regulatorio indispensable para las ciencias de la regulación y sus aportes han sido de gran importancia en éste ámbito. Entre ellas tenemos:

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), fue fundada en 1995, ha trabajado en toda la Unión Europea (UE) y en todo el mundo para proteger la salud pública y animal mediante la evaluación de medicamentos según estándares científicos rigurosos y al proporcionar a los socios e interesados información independiente y científica sobre medicamentos (<https://www.ema.europa.eu/en>, 12/10/19).

El mandato de la Agencia se ha ampliado con el tiempo, en línea con la nueva legislación de la UE. Además de su cometido para evaluar medicamentos humanos y veterinarios, EMA también es responsable de los productos desarrollados en las áreas especializadas de medicamentos para enfermedades raras (desde 2000), medicamentos a base de hierbas (desde 2004), medicamentos para niños (desde 2006) y avanzados. Medicamentos de terapia (desde 2007). La adquisición de estas responsabilidades dio lugar a nuevos comités científicos que proporcionan la experiencia en estas áreas (<https://www.ema.europa.eu/en>, 12/10/19).

A partir de enero de 2015, la EMA ha implementado su política histórica sobre la publicación de datos clínicos que respaldan la toma de decisiones europea sobre medicamentos. Esto proporcionará un nivel de transparencia sin precedentes para pacientes, profesionales de la salud, instituciones académicas y la industria. (<https://www.ema.europa.eu/en>, 12/10/19).

La EMA ha contribuido y seguirá contribuyendo a la evolución de las ciencias reglamentarias junto con los Estados miembros europeos. En la mayoría de los casos, esto implica asociarse con universidades y otras instituciones (de investigación). Sin embargo, existen desafíos para hacerlo, ya que es necesario gestionar los posibles conflictos de intereses, por ejemplo, las

relaciones entre los reguladores y la industria, entre los investigadores académicos y los asesores reguladores, así como entre los investigadores académicos y la industria (Spindler, 2015, p.45).

El año 2015 también marcó el 50 aniversario de la introducción de la primera legislación de la UE sobre medicamentos humanos. El 26 de enero de 1965 se adoptó la Directiva del Consejo sobre la aproximación de la ley relativa a los medicamentos (<https://www.ema.europa.eu/en>, 12/10/19). Una de sus primeras tareas fue establecer una licencia armonizada de medicamentos en todos los estados miembros de la UE; el libre comercio de productos farmacéuticos no se entendería cuando los productos en un país tuvieran una etiqueta diferente en comparación con el otro (Gispén-de-Wied, 2013, p.10).

La EMA también ofrece asesoramiento científico a los posibles solicitantes que participan en el desarrollo de medicamentos. Esta es una herramienta importante para facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos de alta calidad, eficaces y seguros, en beneficio de los pacientes. Existen varios incentivos para fomentar el uso de este servicio por parte de pequeñas y medianas empresas (PYME). El asesoramiento científico también puede ser proporcionado por las autoridades nacionales competentes (ANC) (Donnelly, 2016, p.24).

Los dispositivos médicos se comercializan en la UE sujeto a la concesión de los organismos notificados de los Estados miembros. Estas entidades están oficialmente acreditadas para determinar si los productos se ajustan a las directivas de dispositivos médicos de la UE, para las cuales se han propuesto revisiones y, de ser así, que se pueden comercializar en la UE (Donnelly, 2016, p.23). Se decidió iniciar la licencia de ciertos productos a través de un procedimiento centralizado, lo que significa que, una vez aprobado, el medicamento se autoriza en todos los estados miembros a la vez (Gispén-de-Wied, 2013, p.10).

### 2.1.3. PMDA

Las agencias regulatorias no existen solamente un EU o en Europa, tenemos otro ejemplo en Japón, la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA, por sus siglas en inglés), se estableció y entró en servicio el 1 de abril de 2004 (Asahina, 2013, p.19). El Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW) de Japón lanzó un proyecto de investigación científica regulatoria en el que el objetivo es promover el establecimiento de directrices para el desarrollo de medicamentos innovadores a través de interacciones completas entre la academia y la agencia regulatoria de Japón (Moritoyo, 2015, p.1622). Dicha interacción fue incorporada con base en la Ley de la Agencia de Dispositivos Médicos y Productos Médicos de la agencia administrativa. ([www.pmda.go.jp/about-pmda/index.html](http://www.pmda.go.jp/about-pmda/index.html), 12/10/19).

La PMDA, junto con la FDA, son las agencias regulatorias más estructuradas y con un alto grado de funcionalidad hasta ahora (Spindler, 2015, p.46).

Su misión es contribuir al mejoramiento de la salud pública mediante la realización de las siguientes 3 tareas:

- 1.- Consulta científica y revisión de la aprobación regulatoria de medicamentos basada en la calidad, la eficacia y los datos de seguridad presentados.
- 2.- Medidas de seguridad al recopilar y evaluar datos posteriores a la comercialización, manteniendo una interacción apropiada con pacientes y profesionales de la salud para proporcionar información fiable.
- 3.- Servicio de socorro para personas que sufren reacciones adversas a medicamentos o infecciones inducidas por productos biológicos.

(Asahina, 2013, p.19-20)

La PMDA proporcionará alivio inmediato para los daños a la salud causados por los efectos secundarios de los medicamentos e infecciones a través de productos biológicos (remedios de

daños a la salud), y la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos y dispositivos médicos antes de los ensayos clínicos. Para contribuir a la mejora de la salud nacional mediante la orientación y revisión desde el punto de vista hasta la aprobación en un sistema consistente (revisión de aprobación), recopilar, analizar y proporcionar información sobre seguridad después de la comercialización (medidas de seguridad) ([www.pmda.go.jp/about-pmda/index.html](http://www.pmda.go.jp/about-pmda/index.html), 12/10/19).

PMDA es la única institución pública del mundo que combina las tres funciones de los remedios de daños a la salud, como los productos farmacéuticos, la revisión de aprobaciones y las medidas de seguridad, y se basa en la ciencia regulatoria, productos médicos con mayor seguridad y mejor calidad más rápido. Entregado al campo, contribuyendo a la mejora de los estándares médicos. ([www.pmda.go.jp/about-pmda/index.html](http://www.pmda.go.jp/about-pmda/index.html), 12/10/19).



*Figura 4 Triángulo de seguridad PMDA Gestión integral de riesgos a través de las tres funciones.*

#### 2.1.4. OMS

En el tema de instituciones que han dado importantes aportaciones a la regulación sanitaria, no podemos olvidar a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual ha sido por muchos años una apoyo y guía tanto de instituciones (públicas y privadas), profesionales de la salud, escuelas, academia y hasta para los mismos pacientes. Sería un gran error olvidar a la OMS, después de considerar la gran influencia en las terapias y en la salud en todo el mundo.

Uno de los asuntos que abordaron los diplomáticos que se reunieron para crear las Naciones Unidas en 1945 fue la posibilidad de establecer una organización mundial dedicada a la salud. La Constitución de la OMS entró en vigor el 7 de abril de 1948, fecha que conmemoramos cada año mediante el Día Mundial de la Salud ([www.who.int/news-room/detail/17-04-2019-who-releases-first-guideline-on-digital-health-interventions](http://www.who.int/news-room/detail/17-04-2019-who-releases-first-guideline-on-digital-health-interventions), 18/10/19).

La OMS, realiza cada año una investigación sobre los problemas de salud en todo el mundo, lo cual presenta en un informe anual y genera con esto, un plan de trabajo para el año siguiente, en el cual busca mejorar las condiciones y garantías de uno de los derechos más importantes, que es la salud. Entre los diversos avances que a aportado la OMS, tenemos éste: La OMS lanzó nuevas recomendaciones sobre formas en que los países pueden utilizar la tecnología de salud digital, accesible a través de teléfonos móviles, tabletas y computadoras, para mejorar la salud de las personas y los servicios esenciales (<https://www.who.int/news-room/detail/17-04-2019-who-releases-first-guideline-on-digital-health-interventions>. 18/10/19).

“Aprovechar el poder de las tecnologías digitales es esencial para lograr la cobertura universal de salud”, dice el Director General de la OMS, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus. “En última instancia, las tecnologías digitales no son fines en sí mismas; son herramientas vitales para promover la salud, mantener el mundo seguro y atender a los vulnerables” (<https://www.who.int/news-room/detail/17-04-2019-who-releases-first-guideline-on-digital-health-interventions>. 18/10/19).



Durante los últimos dos años, la OMS revisó sistemáticamente la evidencia sobre tecnologías digitales y consultó con expertos de todo el mundo para producir recomendaciones sobre algunas formas clave en que estas herramientas pueden utilizarse para lograr el máximo impacto en los sistemas de salud y la salud de las personas (<https://www.who.int/news-room/detail/17-04-2019-who-releases-first-guideline-on-digital-health-interventions>. 18/10/19).

Una intervención digital que ya tiene efectos positivos en algunas áreas es enviar recordatorios a las mujeres embarazadas para que asistan a las citas de atención prenatal y hacer que los niños regresen para vacunarse. Otros enfoques digitales revisados incluyen herramientas de apoyo a la toma de decisiones para guiar a los trabajadores de la salud mientras brindan atención; y permitir que las personas y los trabajadores de la salud se comuniquen y consulten sobre temas de salud en diferentes lugares (<https://www.who.int/news-room/detail/17-04-2019-who-releases-first-guideline-on-digital-health-interventions>. 18/10/19).

El utilizar las nuevas tecnologías para la aplicación de terapias y diagnósticos de las enfermedades es algo primordial hoy en día, tanto como para las instituciones médicas como para los profesionales de la salud, y por su puesto la ciencia de la regulación, quien requiere de información y desarrollo de nuevas y mejores terapias que tengan mayor probabilidad de éxito, con una eficacia y seguridad garantizada, de manera que se eviten daños colaterales, pero cumpliendo el objetivo de restablecer la salud del paciente. La OMS se ha encargado durante años de regular los gobiernos e instituciones de salud en el mundo, así como de realizar investigaciones, establecer normas, estándares y guías, que han sido una piedra angular para los gobiernos, los profesionales de la salud y las instituciones mismas (de salud). Esa es la importancia de la OMS hasta ahora, sin embargo no es suficiente, hablando desde un enfoque de la ciencia regulatoria, por lo que prácticamente cada país ha establecido su propia agenda regulatoria, que cumple con este importante papel de gestión, investigación y prevención de incidentes causados por medicamentos, terapias y/o dispositivos médicos, sin

desprenderse de la OMS, sino formando una colaboración de apoyo en busca de un objetivo mutuo: la salud de la humanidad.

#### 2.1.5. ALÓ PROCIENCIAS

Por su puesto, Latinoamérica también cuenta con entidades regulatorias que sirven de apoyo a las instituciones sanitarias y a los profesionales de la salud para promover y asegurar la salud pública.

ALó ProCiencias es una asociación académica internacional sin fines de lucro cuyo objetivo es promover Buenas Prácticas Regulatorias (BPR) y Política Regulatoria en la región de América Latina, así como brindar capacitación y educación a Profesionales Regulatorios. Los objetivos de ALó ProCiencias son construir sobre los esfuerzos ya existentes y estimular la creación de nuevos esquemas, con el importante beneficio de las ciencias regulatorias y las mejores prácticas con el fin avanzar en la agenda de política regulatoria en los países de LATAM. Con el fin de acercar las regulaciones de medicamentos y dispositivos médicos entre sus países, participando activamente como ponentes y moderadores en sesiones de congresos internacionales y/o regionales ([alo-proscience.org/](http://alo-proscience.org/), 18/10/19).

Las iniciativas de armonización han ayudado a reducir la carga regulatoria como parte de las Buenas Prácticas Regulatorias sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de productos medicinales y terapias relacionadas. El reto y la brecha aún existen y se trabaja en la diseminación de modelos eficientes, intercambio de información y las mejores prácticas en toda la región de América Latina ([alo-proscience.org/](http://alo-proscience.org/), 18/10/19).

#### 2.1.6. MEB

En Europa, EMA no es la única agencia regulatoria, existen otras agencias independientes que cumplen con la función de llevar un seguimiento de los medicamentos y terapias. Existen agencias independientes que velan por la salud pública en su país, una de ellas es La Junta de

Evaluación de Medicamentos (MEB, por sus siglas en inglés). Se trata de la agencia regulatoria perteneciente a Países Bajos.

MEB es una autoridad independiente que regula la calidad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos, y fomenta un mejor uso de los medicamentos para el paciente. (<https://english.cbg-meb.nl/about-meb>, 30/11/19). Esta agencia, no sólo gestiona los medicamentos para uso humanos, sino que hace inclusión a los medicamentos veterinarios. Un área que ha sido descuidada, pero no carece de importancia y es también una gran área de oportunidad que debe ser tomada en cuenta. Es además una de las razones por la que la cobertura de MEB es tan amplia, tanto en campos de estudio, como en profesionales, ya que involucra una gran cantidad de farmacéuticos, médicos, veterinarios y enfermeras (os). Obteniendo así, perspectivas más amplias de lo que implica el manejo de los medicamentos, lo cual es una beneficiosa columna en la toma de decisiones.

En los Países Bajos, la Junta de Evaluación de Medicamentos, MEB, se instaló en 1963 y fue catalizada por lo que se conoce como el drama de la talidomida (Gispén-de-Wied, 2013, p.10). Desde medicamentos que han estado en uso durante décadas, hasta medicamentos completamente nuevos. Desde medicamentos en los Países Bajos hasta medicamentos en toda Europa, en cooperación con colegas europeos (<https://english.cbg-meb.nl/about-meb>, 30/11/19).

En los últimos años, el MEB como una de las autoridades nacionales de los 28 estados miembros de la UE, apoyó la investigación regulatoria en estrecha colaboración con universidades y otros institutos científicos, para fortalecer el conocimiento para la evaluación de buena calidad de los expedientes de solicitud (Gispén-de-Wied, 2013, p.10).

Hasta ahora, se han explorado diferentes preguntas de investigación relacionadas con tres campos de estudio principales:

1 El desarrollo de productos innovadores, por ejemplo, biofarmacéuticos frente a moléculas pequeñas (Gispén-de-Wied, 2013, p.11).

2 Nuevos desarrollos en la práctica, por ejemplo, la identificación de subgrupos para el tratamiento en el ámbito de la medicina personalizada (Gispén-de-Wied, 2013, p.11).

3 La eficiencia y la eficacia de los requisitos actuales y nuevos mediante el análisis del proceso regulatorio (Gispén-de-Wied, 2013, p.11).

Cuando se aplican al marco de investigación MEB, se hace visible su impacto en el proceso de desarrollo y regulación de medicamentos a lo largo del ciclo de vida de los medicamentos (Gispén-de-Wied, 2013, p.11).

## 2.2. LAS DIFERENTES PERSPECTIVAS EN LA CIENCIA DE LA REGULACIÓN

### 2.2.1. ÁMBITO REGULATORIO

La ciencia regulatoria como disciplina ha evolucionado en los últimos años con el objetivo de impulsar y promover los fundamentos científicos detrás del riesgo/beneficio y la toma de decisiones por parte de las autoridades regulatorias (Gispén-de-Wied, 2013, p.9). Es aquí donde comienza toda la disciplina regulatoria, ya que los encargados de la regulación son las agencias regulatorias, quienes llevan la carga mas grande en el paquete de la ciencia de la regulación, pues son ellas, quienes son responsables de las decisiones tomadas y las consecuencias de las mismas, por ello es importante hablar sobre su perspectiva en este ámbito.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia de Dispositivos Médicos y Farmacéuticos de Japón (PMDA), destacaron en sus formas distintas la importancia de la ciencia regulatoria como base de una evaluación de buena calidad en sus planes estratégicos (Gispén-de-Wied, 2013, p.9).

La extensión de los procedimientos de certificación de datos a todas las partes de la línea de investigación y la consolidación de los vínculos con los procedimientos de autorización de

comercialización como hitos de valor agregado en el proceso (Donnelly, 2016, p.27). Es importante diferenciar la ciencia regulatoria de los “asuntos regulatorios”, que se centran en cumplir con las regulaciones: “asuntos regulatorios” (Callréus, 2013, p.347). La Junta de Evaluación de Medicamentos, MEB, declara: "la ciencia regulatoria es la ciencia de desarrollar y validar nuevos estándares y herramientas para evaluar el riesgo/beneficio de los medicamentos, facilitando una toma de decisiones regulatoria sólida y transparente" (Gispense-Wied, 2013, p.9).

“Asuntos regulatorios” generalmente significa la aplicación de principios reguladores ya definidos, por otra parte, la “ciencia regulatoria” analiza proactivamente los principios regulatorios y se esfuerza por evolucionarlos a lo largo de la continuidad del progreso científico (Callréus, 2013, p.347). Mientras que sepamos diferenciar entre ambos conceptos y ser muy específicos en que este documento habla exclusivamente de la ciencia regulatoria. Manteniendo lo dicho por este autor: *Como tales, los asuntos regulatorios ponen a la ciencia en un marco regulatorio, mientras que la ciencia regulatoria pone la regulación en un marco científico y la adapta* (Callréus, 2013, p.347).

*Tabla 1 Comparación entre Ciencia Regulatoria y asunto regulatorio.*

<b>CIENCIA REGULATORIA</b>	<b>ASUNTOS REGULATORIOS</b>
<b>ANALIZA LOS PRINCIPIOS REGULATORIOS.</b>	<b>APLICACION DE PRINCIPIOS REGULATORIOS YA DEFINIDOS.</b>
<b>LA CIENCIA DE DESARROLLO DE NUEVOS ESTANDARES Y HERRAMIENTAS.</b>	<b>CUMPLE CON LAS REGULACIONES.</b>
<b>PONE LA REGULACIÓN EN UN MARCO CIENTÍFICO Y LA ADAPTA.</b>	<b>PONEN LA CIENCIA EN UN MARCO REGULATORIO.</b>

A las agencias regulatorias, les permite tener un mayor control sobre el manejo de los productos médicos, pues al ser regulados y evaluados, permite que sean utilizados de manera adecuada y segura únicamente en los casos en los que es realmente necesaria, permitiendo una administración no solo regulatoria, sino también económica y clínica más segura, con la menor cantidad de riesgos posibles en su uso, así como la capacidad de identificar los casos en los que son útiles y bajo que condiciones, los pacientes que son candidatos a ciertas terapias, si puede llevarse a cabo a la par con otra terapia e incluso cuando el tratamiento no es necesario y debe ser reemplazado o quitado.

Sin embargo, esto no debe entenderse como si los asuntos regulatorios fueran menos científicos; se podría decir que los asuntos regulatorios son a menudo el punto de partida para la ciencia regulatoria cuando se trata de identificar brechas y áreas donde se necesita una mayor optimización o se deben formular nuevos principios regulatorios (Callréus, 2013, p.348).

Sirve de apoyo a agencias regulatorias en la toma de decisiones y en el conocimiento de lo que pueden considerar una aceptación o rechazo de alguna terapia. Ya que éstas toman la responsabilidad por los daños o riesgo de posibles daños que la terapia podría generar en el paciente, por lo que tomar una decisión no es una tarea fácil, precisamente por esta razón, es que el contar con herramientas de apoyo para la evaluación y control de los medicamentos y dispositivos médicos, es de suma importancia para una agencia resultaría.

En cuanto al alcance de la ciencia regulatoria, un punto de vista es que las leyes, regulaciones y decisiones judiciales generalmente consisten de dos partes: componentes científicos y no científicos, donde estos últimos obviamente están fuera del alcance de la ciencia. Desde esta perspectiva, la ciencia regulatoria responde a la primera y consiste en el fundamento científico de leyes, regulaciones y decisiones judiciales (Callréus, 2013, p.346).

Otro problema significativo que repercute directamente en las autoridades sanitarias es la participación de las demás partes que conforman todo el sistema de salud, como lo son

hospitales, empresas e instituciones, las cuales llevan a cabo la mayor parte de las terapias y tratamientos, así como la organización y reportes de reacciones adversas y de pruebas clínicas. Significaría un problema el no recibir el apoyo de las instituciones ya establecidas, en caso de negarse a compartir la información que poseen sobre los tratamientos y terapias, bloqueando y dificultando el trabajo de la agencia regulatoria.

El primer elemento para el éxito es una asociación estrecha entre los distintos interesados en el proceso de investigación y desarrollo (Donnelly, 2016, p.22). Y así garantizar que una Agencia regulatoria de medicamentos sea percibido como confiable a los ojos de varios interesados es una condición para su correcto funcionamiento (Callréus, 2013, p.349). Por lo tanto, los requisitos de calidad, seguridad y eficacia no solo deben provenir de los reguladores, sino también de los consumidores y proveedores de atención médica (Donnelly, 2016, p.22). Otro posible obstáculo, sería la falta de disposición de los profesionales de la salud y los pacientes, quienes por alguna razón podrían no tomar en serio la regulación ni el cuidado del tratamiento, y descuidar totalmente las normativas necesarias para mantener la seguridad de la terapia, o simplemente no tomar en cuenta el hecho de que existen reacciones adversas y casos específicos en las que ciertas terapias no son precisamente efectivas, y no reportarlos ni hacer saber a las autoridades la existencia de inconvenientes en la terapia.

Ya que, si las autoridades sanitarias no se encuentran enteradas de los efectos negativos de una terapia o fallas en su calidad, entonces no es completamente posible que se encuentre una solución a dicho inconveniente. Es en parte a lo que nos referimos al decir que el trabajo es conjunto y no es solamente de los reguladores.

También es necesario encontrar el equilibrio adecuado entre los diversos intereses comerciales y financieros, junto con los aportes de la ética, la economía de la salud y las organizaciones de pacientes (Donnelly, 2016, p.22). La investigación regulatoria también debería impulsar el diálogo informado entre la industria y los reguladores, entre los pacientes y la sociedad (Gispén-de-Wied, 2013, p.14). Para que las autoridades regulatorias puedan hacer su trabajo correctamente, se requiere la cooperación de los demás involucrados, eso incluye la industria,

y el sector académico, éste último, es el que realiza la mayoría de las aportaciones de investigación de múltiples avances científicos y tecnológicos relacionados con la salud, y la industria es quien se encarga principalmente del desarrollo e innovación de los medicamentos, por lo que es necesario que se encuentre también bajo el velo de vigilancia y cooperación de las autoridades regulatorias.

Existen las necesidades de establecer un diálogo abierto, transparente e intenso entre los reguladores y los regulados, para llevar los frutos de la innovación a los pacientes a un precio asequible y acelerar el proceso de innovación (Donnelly, 2016, p.199). Lo esencial para esto es crear confianza entre las partes, Pacientes, sociedad, academia, y autoridades, al final, esto servirá para el beneficio del paciente (Gispén-de-Wied, 2013, p.14).

### 2.2.2. ÁMBITO CLÍNICO

Cuando se trata de Ciencia Regulatoria en actividades clínicas, podría decirse que es probablemente el área que más aceptaría la intervención de las autoridades sanitarias y el apoyo de las herramientas que permiten la toma de decisiones basadas en la ciencia, evidencia y experiencia, pues es donde se realizan las prácticas sanitarias de manera directa.

Aquí es donde se busca y recopila la información del efecto deseado o indeseado en los pacientes a quienes va dirigida la terapia, en este ámbito tenemos algunas áreas de interés, como lo son los estudios clínicos, la farmacovigilancia, tecnovigilancia y la atención farmacéutica. En ellos es necesario el conocer las opciones posibles de tratamientos para el paciente y elegir la mejor de acuerdo con su eficacia, seguridad y costo.

Durante la realización de estudios clínicos, es una gran fuente de información acerca de la eficiencia, eficacia y posibles riesgos que pueda tener el medicamento o terapia. Cualquier agencia regulatoria internacional, sin duda contiene una gran cantidad de información que merece la atención de la comunidad científica y clínica (Tan-Koi1, 2017, p.2). Por lo que son de gran ayuda para la toma de decisiones, bajo un punto de vista objetivo y respaldado por



evidencia científica en condiciones controladas. La evaluación de un fármaco antes de ser comercializado constituyendo la base de investigaciones de seguridad de los medicamentos (FEUM, 2010, p.199). Pero no es tampoco la verdad absoluta, pues algunos medicamentos han causado inconvenientes incluso después de recibir aprobación, posterior a los estudios clínicos. Sin embargo, sigue siendo de gran ayuda para dar una idea de la efectividad del medicamento en las nuevas terapias, para las diferentes necesidades de los pacientes.

Es sólo necesario actualizar e innovar la forma en la que estos se llevan a cabo, implementando una mejor método y estrategia adecuado para cumplir con las nuevas exigencias, las cuales esperan que no quede posibilidad de daño tras la adición de algún tratamiento o terapia al mercado o a las instituciones de salubridad públicas y privadas. Es por ello que hasta los estudios clínicos deben evolucionar en torno a la ciencia para no quedarse atrás y seguir siendo uno de los principales apoyos con los que contamos para el desarrollo de medicamentos, comprobando su calidad, seguridad y eficacia.

Otros aspectos importantes son la farmacovigilancia y tecnovigilancia, la primera consiste en someter a los medicamentos a vigilancia durante su comercialización, de manera posterior a su salida al mercado, donde son tomados en cuenta diversos aspectos que influyen en la seguridad de la terapia, como lo son: duración del tratamiento, tipo de población, uso de medicamentos concomitantes, posología y seguimiento. Estos aspectos solo son contemplados una vez que el medicamento ha salido al mercado (FEUM, 2010, p.199). La farmacovigilancia, es un área de creciente importancia en la ciencia regulatoria ya que las reacciones adversas a los medicamentos se informaron como la cuarta causa de muerte y la carga de las reacciones adversas a los medicamentos (Tan-Koi1, 2017, p.5).

Según la OMS en 2002, “recoge vigila, investiga y evalúa la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir daños en los pacientes.” Por lo que es de gran ayuda para obtener información de los medicamentos basada en la experiencia ya existente de los profesionales de la salud que trabajan con los distintos tratamientos todos los días. También hay el creciente cambio a lo

largo de los años para centrarse en la farmacovigilancia posterior a la comercialización para la detección de señales de seguridad que no son posibles en el lanzamiento al mercado debido a las limitaciones de los ensayos clínicos controlados y la solicitud de acceso temprano (Tan-Koii, 2017, p.5).

Por otra parte, la tecnovigilancia se define como “El conjunto de métodos y observaciones para detectar incidentes adversos durante la utilización de un dispositivo médico, que puedan causar un daño al paciente, operador o al medio ambiente que lo circunda” (FEUM, 2010, p.208). La Evaluación de tecnología de la salud es la evaluación sistemática y multidisciplinaria de las propiedades y los efectos de un producto o servicio de atención médica, que aborda sus efectos directos e indirectos, intencionados o no intencionados (Fergal Donnelly, 2016, p.24).

En ambos casos, generan un gran apoyo para conocer los posibles daños o beneficios de las terapias, todos los efectos adversos o sospecha de tales es reportada a COFEPRIS (autoridad sanitaria correspondiente), para llevar un control de ellos y poder así tomar una decisión, según la seguridad que proporciona el tratamiento.

### 2.2.3. ÁMBITO SOCIAL

En cuanto al impacto que puede tener en la sociedad en general, impacta directamente en la calidad de vida relacionada con la salud, para ello, la ciencia regulatoria es una poderosa arma, que sirve para cumplir con dicho objetivo. Para conseguirlo se requiere de mucha investigación y observación de la población, pero no solo ello, ya que no solo nos brinda información, pero los organismos gubernamentales deben tomar en cuenta esta información para realizar planes de trabajo y programas sociales que permitan la mejora de la salud y la educación (en materia de la salud) de la población en general.

Uno de los principales logros de la ciencia y la investigación regulatoria hasta ahora, ha sido abrirse a la sociedad y hacer que el proceso de toma de decisiones sea más transparente

(Gispén-de-Wied, 2013, p.9). Se trata de un sector complicado dada la variabilidad de la población, pues tratamos con pacientes de diferentes edades, sexos, etnias, estilos de vida, alimentación, religión, patologías heredofamiliares, genes, orígenes, etc. esto genera que el conocer los problemas de salud de cada uno de estos tipos de poblaciones sea complicado, pero no imposible, ya que al realizar estudios poblacionales, estadísticos y clínicos, es posible tener una idea de las necesidades de los distintos grupos poblacionales y buscar estrategias que permitan generar los programas para mantener la salud de cada uno de ellos, así como escoger el mejor tratamiento para cada caso particular, tomando en cuenta las características del paciente, del medicamento y la enfermedad, lo cual solo se puede realizar de manera correcta y conjunta si se tiene la información adecuada (evidencia) para cada caso, el método (ciencia) con el que tratamiento es posible llevar a cabo y los antecedentes (experiencia) que aseguren que es la mejor opción.

Para los pacientes, las preguntas principales se relacionan con la capacidad de una nueva intervención para cambiar la calidad de vida y la aceptabilidad (Donnelly, 2016, p.22). No siempre, los pacientes consideran un cambio o innovación como algo positivo, sino que, en varios casos, lleguen a considerarlo un obstáculo o algo innecesario en el ya complicado existente sistema de salud. El miedo a ser defraudados o tener que pasar por complicaciones para recibir atención médica, así como la falta de confianza en sistemas gubernamentales e instituciones de salud pública, pueden disminuir la aceptabilidad de la población.

Una posible solución para este problema podría ser el informar a la población de una manera clara y concisa de los beneficios que existen en depositar su confianza en este nuevo sistema de atención sanitaria, además de hacer ver los problemas actuales, cuya causa es la falta de la ciencia regulatoria en el sector salud, pero sin causar miedo o preocupación causada por la trágica historia de las reacciones adversas e inconvenientes causados por los medicamentos en tiempos antiguos.

En este sentido, tanto reguladores como pacientes deben entenderse y apoyarse entre ellos para preservar la salud de la sociedad, de manera que no haya puntos flacos en la observación

y cuidado de los medicamentos y terapias, permitiendo que las autoridades hagan su trabajo de la mejor forma posible, no sólo sin posición, sino también con la conciencia y esfuerzo particular de los pacientes como soporte. Después de todo, son los pacientes quienes le dan sentido a la ciencia regulatoria, pues ésta no existiría si no hubiera un “quien” para proteger su salud. De esta manera, los objetivos y preocupaciones de la sociedad pueden llegar a ser centrales para la ciencia regulatoria y garantizar que los productos de salud se aprueben principalmente en función de las necesidades de los pacientes. Todavía existe un debate sobre si esto es posible o no (Donnelly, 2016, p.26).

Con ese fin, los análisis de costo-beneficio pueden ayudar a definir los diferentes niveles en los que se puede obtener en términos de recopilación de datos, instrumentos y herramientas necesarios para la evaluación de riesgo-beneficio y la vigilancia de medicamentos (Gispende-Wied, 2013, p.9).

#### 2.2.4. PROFESIONALES DE LA SALUD

Para quienes se encargan de llevar a cabo las tareas sanitarias, la incorporación de esta ciencia puede ser vista como una adición que obstaculiza o complica el trabajo que se realiza, sin embargo, esto sería una idea equivocada, pues la incorporación de la ciencia regulatoria en el sector salud, permitiría tener más acceso a la información así como a los medicamentos y terapias adecuadas para cada caso, por supuesto, no será fácil inicialmente y es posible encontrarnos con complicaciones, confusiones y otros obstáculos, sin embargo, los resultados favorables a mediano y largo plazo serán cada vez mayores.

La inclusión de la ciencia de la regulación permite que los profesionales de la salud puedan contar con guías y herramientas de apoyo que les brinden información sobre las variadas terapias y sus características, de manera que facilitarían los trabajos de diagnóstico y tratamiento de los diversos problemas de salud presentado por la población en general, permitiendo así, una terapia segura y certera que sirva además como experiencia previa para los siguientes casos similares que puedan presentarse en el futuro, haciendo cada vez más precisa y confiable la calidad del tratamiento.

Otro beneficio que puede generar, es el apoyo a la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos y terapias, por lo que garantiza no solo oportunidades de trabajo para los profesionales de la salud, sino también financiamiento a la investigación y acceso a la información y a las nuevas tecnologías que remitan dicho proceso en beneficio de la población.

Los farmacéuticos también cumplen un papel importante en el monitoreo y vigilancia de los medicamentos y terapias, por lo que su trabajo es crucial en la investigación de los medicamentos. La atención farmacéutica, es también una gran fuente de información con respecto a los medicamentos aún después de salir al mercado, ya que aquí es donde son observados día con día (FEUM, 2010, p.213).

No es muy común en países como México, la práctica de ésta actividad, afortunadamente, ya existen algunos hospitales que comienzan a practicarla, lo cual es ventajoso, pero no suficiente. Aun así es una gran fuente de información sobre los tratamientos médicos, principalmente los medicamentos de manera posterior a los ensayos clínicos, pues monitorea y observa a los pacientes en tiempo real. Pero ¿Qué es la atención farmacéutica?

Es la práctica clínica que implica la relación directa entre el paciente y el profesional farmacéutico, con el propósito de identificar, resolver y prevenir cualquier problema relacionado con el uso de sus medicamentos, contribuyendo así, a su educación para la salud y fomento del uso racional de los medicamentos, en beneficio de la salud del paciente y la población (FEUM, 2010, p.213).

Es por esto, que si los profesionales de la salud dan su apoyo y extienden su mano en colaboración con las autoridades regulatorias se obtiene un trabajo conjunto que permitirá mejorar la forma en la que se practica el cuidado, prevención, diagnóstico y recuperación de la salud en el país, hablando de un cambio que solo puede llevar a una mejora continua y permanente en todas sus perspectivas.

### 2.2.5. ACADÉMICO

Tradicionalmente, la capacitación en ciencias regulatorias ha tendido a ser un aprendizaje en el trabajo, basándose en la experiencia en una rama relevante de la ciencia (Callréus, 2013, p.350). Pero ahora ese conocimiento puede ser transmitido, de manera que no es necesario repetir los sucesos anteriores para aprender las consecuencias de una incorrecta regulación y/o falta de cuidado por parte de las autoridades sanitarias y profesionales de la salud.

Este punto de vista es de hecho un factor contundente en la aplicación de la ciencia regulatoria, ya que se forman y capacitan los profesionales de la salud y administrativos que se encargaran de llevar a cabo practica sanitaria y regulatoria, quienes realizan la toma de decisiones y las actividades complementarias a estas, como la investigación e innovación de las terapias, ya sean nuevas o ya existentes. La naturaleza de la ciencia regulatoria y, por lo tanto, la educación científica regulatoria cambiará a medida que la ciencia y la comprensión científica continúen evolucionando (Adamo, 2015, p.616).

Los programas educativos utilizan competencias para definir los conocimientos y habilidades que los participantes deben desarrollar a través de un programa (Adamo, 2015, p.615). En algunos países ya existen posgrados y especialidades relacionadas a la ciencia de la regulación, pero aún hace falta más. Cabe destacar el hecho de que las instituciones académicas han hecho grandes aportes a la investigación, desarrollo e innovación de los medicamentos y tratamientos médicos, sin ellos, muchos avances que actualmente poseemos no estarían aun en nuestras manos. Por ello la importancia de considerar el sector académico como una clave para cimentar las bases de la ciencia regulatoria en las próximas generaciones, para que sea algo ya integrado en la formación de los profesionales y fungir como una columna de apoyo para las autoridades sanitarias, aportando conocimientos e investigaciones vitales para la toma de decisiones en materia de la salud.

Los programas educativos utilizan competencias para definir los conocimientos y habilidades que los participantes deben desarrollar a través de un programa (Adamo, 2015, p.616). En algunos países ya existen cursos y capacitaciones relacionadas a la ciencia de la regulación, pero aún hace falta más. Algunos ejemplos de esto son:

Los programas de capacitación que ofrece la FDA, de capacitación para revisores y otro personal científico regulador. La capacitación de los revisores abarca tres años o más donde los cursos formales se complementan con experiencia guiada, similar a un aprendizaje (Adamo, 2015, p.616). La FDA, ha mencionado tener escasez de personal, por lo que los cursos, son una buena idea para llenar esos lugares vacíos, y obtener un poco de ayuda extra, con estos dos nuevos puestos de trabajo dentro de la agencia, esperando generar compañeros de trabajo competentes e idóneos para las necesidades de la FDA. Esta amplia capacitación de nuevos empleados exacerba una escasez actual y creciente de personal, que afecta significativamente a la agencia, así como a los patrocinadores que dependen de las decisiones reglamentarias de la FDA (Adamo, 2015, p.614).

Muchos programas educativos universitarios relevantes ahora existen en los EE. UU. Como colaboración entre la FDA y las instituciones académicas para promover la ciencia regulatoria a través de investigaciones innovadoras, educación e intercambios científicos (Centros CERSI para el Avance de la Ciencia e Innovación Regulatoria) (Donnelly, 2016, p.23). Ya que la FDA, se ha asociado con Oak Ridge Associated Universities (ORAU), una asociación que incluye a más de 100 universidades en todo Estados Unidos, las cuales se encargan de los cursos y capacitaciones de la FDA, solo se requiere registrarse desde la página oficial de la FDA y está mostrara la lista de cursos y las universidades donde se encuentran disponibles, y es posible obtener la capacitación con enfoque en ciencia de la regulación. (Para mayor información: <https://www.fda.gov/training-and-continuing-education/fda-learning-portal-students-academia-and-industry/fda-education-and-resources-fda-organization#ora>,

18/02/20).

Entre las iniciativas académicas relevantes, se podría mencionar el programa New Drug Development Paradigms (NEW-DIGS) en el Massachusetts Institute of Technology, el Georgetown University Center of Excellence in Regulatory Science and Innovation (Georgetown CERSI), el programa en el International Center para ciencias regulatorias en la Universidad del Sur de California además del Proyecto Escher Holandés (Callréus, 2013, p.351). Este proyecto cuenta con capacitaciones basadas en investigación, farmacología, biología, economía y política de salud, en la cual acepta alumnos a nivel licenciatura, posgrado y posdoctorado, dividido en dos semestres para llevar a cabo el curso, con el objetivo de generar profesionales preparados y adecuados para encargarse de la tarea regulatoria. (para mayor información: <https://newdigs.mit.edu/about/jobs>, 18/02/20).

Otro ejemplo que podemos mencionar es la colaboración entre la PMDA y la Universidad de Tokyo, en la cual, se incorpora el Hospital de la Universidad de Tokyo, los cuales trabajan en conjunto para llevar a cabo investigaciones y estudios clínicos, de manera que el hospital es reconocido como el centro de excelencia en Japón. Estas instituciones llevan a cabo intercambios entre ambas instituciones, de manera, que se permita tanto el avance en la investigación de medicamentos, como en la capacitación de los estudiantes y futuros miembros de la agencia, para establecer pautas adecuadas para el uso reglamentario (Moritoyo, 2015, p.1625).

La MEB, no se ha quedado atrás en este asunto, sino que durante el último par de años, ha recibido a aproximadamente 40 estudiantes de diferentes universidades y escuelas técnicas. Dando un paso más fuerte al incluir posgrados relacionados con la ciencia regulatoria dentro de sus programas universitarios. Ya que se facilitaron más de 25 trayectorias de doctorado, ya sea mediante el inicio de colaboraciones estructurales con universidades, o mediante la conexión a programas existentes con un enfoque particular en la ciencia regulatoria, por ejemplo. El proyecto Top Institute Pharma Escher (Gispén-de-Wied, 2013, p.11).

Aunque no es una organización académica, el Centro para la Innovación en la Ciencia Regulatoria (CIRS), sin fines de lucro y con sede en Londres, tiene como uno de sus objetivos



promover una mejor comprensión de la ciencia que formará la base de la política regulatoria. Lo hace mediante la organización de reuniones con participantes de la industria farmacéutica, las autoridades regulatorias y la academia (Callréus, 2013, p.350).

Se espera que estas interacciones en los recursos humanos conduzcan al desarrollo temprano de estándares y / o directrices y promuevan la implementación de tecnologías innovadoras (Moritoyo, 2015, p.1623). Para lo cual las Universidades tienen mucha participación en la capacitación de los futuros miembros de una agencia regulatoria, de alguna empresa de estudios clínicos, en una empresa farmacéutica o incluso como capacitadores para futuros alumnos que aspiran formar parte de el amplio trabajo de la ciencia regulatoria. Además, el nivel de capacitación (es decir, el programa de maestría en ciencias versus el certificado, etc.) dependerá del entorno en cada universidad (Adamo, 2015, p.616).

Las instituciones deben diseñar y desarrollar un programa que satisfaga las necesidades de sus profesores y estudiantes, utilizando un proceso guiado por estas áreas temáticas básicas y alineado con la misión estratégica y las fortalezas de la institución (Adamo, 2015, p.616). La gestión del ciclo de vida significa necesariamente un plan de acción concreto de apoyo integrador para permitir una interacción más eficiente entre los reguladores, el sector académico y la industria durante toda la vida útil de los productos (Donnelly, 2016, p.22). De esta manera, las nuevas tecnologías médicas para el cuidado de la salud se pueden aprovechar en colaboración con la academia, la industria y otras agencias gubernamentales para desarrollar las herramientas, estándares y enfoques necesarios para evaluar la seguridad, eficacia, calidad y rendimiento de los productos innovadores (Donnelly, 2016, p.23). Deben incluirse en cada programa, preguntas de investigación científica, las prioridades y el liderazgo, las políticas y los procesos regulatorios, la ética de la investigación y la comunicación (Moritoyo, 2015, p.1623).

En 2012, el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón lanzó un novedoso proyecto titulado "Acelerando las iniciativas de reglamentación científica" para facilitar el desarrollo de medicamentos y dispositivos médicos innovadores, así como para facilitar su revisión de

aprobación, permitirá el desarrollo de expertos en regulación y promoverá la investigación y el desarrollo adecuados en las instituciones de investigación académica (Moritoyo, 2015, p.1623).

La PMDA ha comenzado a contactar a otras agencias regulatorias para el desarrollo global de medicamentos. Sobre la base de esta estructura de investigación, se creará una guía para la evaluación clínica de medicamentos para apoyar el desarrollo de nuevos medicamentos. Considerar para la evaluación clínica y el uso de biomarcadores en los criterios de inclusión, el punto final de eficacia y el paquete de datos clínicos necesarios para la aplicación en Japón. (Moritoyo Takashi, 2015).

También en el mundo académico, las universidades se enfrentan al desafío al iniciar programas dirigidos a promover la investigación y la enseñanza relevantes (Callréus, 2013, p.1622). El plan de negocios estratégico de MEB promueve una actitud abierta hacia el mundo académico y la comunidad, no solo para mantenerse al día con la investigación actual y la práctica clínica, sino también para ser una institución transparente y accesible con el fin de Comprender mejor el proceso de toma de decisiones (Gispen-de-Wied, 2013, p.11). Reclutar profesores de diversas disciplinas en farmacología, farmacia, bioinformática, toxicología, derecho y otros (Moritoyo, 2015, p.1623).

Un autor propone tres obstáculos que debe superar el campo de la educación, los cuales corresponden a:

- El diseño de planes de estudio adecuados con oportunidades apropiadas para la interdisciplinariedad para hacer un uso máximo de los procedimientos de asesoramiento científico de los reguladores, así como para hacer de la investigación una opción de carrera a largo plazo (Donnelly, 2016, p.23). Los planes de estudio son de alguna manera, una de las partes centrales en la capacitación de la ciencia regulatoria, si éstos no son adecuados y completos, habrá deficiencias en los reguladores y próximos profesores y eso traería desafortunadas consecuencias en los resultados regulatorios.

- La modernización de recursos y estrategias para reflejar los nuevos desarrollos y desafíos relacionados con los sistemas de salud (Donnelly, 2016, p.23). Ya que la academia debe estar en constante actualización y empleo de los recursos más novedosos posible, sin embargo, no es siempre así, es por eso que no puede desprenderse del sector salud y las instituciones sanitarias, para mantenerse al corriente de todos los avances de los medicamentos y terapias en el mundo real.
- Facilitación del reconocimiento mutuo de los grados y diagnósticos, fomentando así una mejor colaboración internacional y manteniendo los estándares clínicos y de calidad más altos posibles (Donnelly, 2016, p.23). Tocando el tema, sería bueno que las agencias regulatorias pudieran apoyar a las Universidades a tener comunicación entre ellas en todo el mundo, de manera que la información de los nuevos descubrimientos sea compartida para todas y así obtener beneficios y apoyo entre si, de acuerdo con sus resultados, por ejemplo, no comenzar de cero en una investigación que probablemente ya ha sido completada o de la que ya hay conocimiento previo.
- El mejoramiento de la cooperación entre los sectores académico, industrial y clínico para facilitar la capacitación práctica, especialmente para aquellos que provienen de entornos de laboratorio y que desean transitar sus hallazgos a la clínica (Donnelly, 2016, p.23). Se trata de tres áreas separadas, pero relacionadas y dependientes entre si, es por ello que, necesitan compartir sus descubrimientos y contribuciones, para ser uno de apoyo al trabajo de los otros, atando cabos sueltos entre ellos y aportando resultados al buen uso de los medicamentos y terapias.

El Hospital de la Universidad de Tokio, en colaboración con el PMDA, realizó un novedoso proyecto de investigación científica regulatoria para establecer una guía para la evaluación clínica de medicamentos (Moritoyo, 2015, p.1623).

El NCTR ha tenido una larga tradición de capacitación de estudiantes de pregrado que se matriculan en universidades locales y regionales, y ha tenido un programa de capacitación de posgrado con estudiantes de todas las regiones del mundo (Howard, 2014, p.729).

La FDA y el Estado de Arkansas han firmado un Memorando de Entendimiento (MOU) como resultado de las firmas del Comisionado de la Agencia y el Gobernador del Estado. Este MOU actualmente sirve como un acuerdo para fomentar y fomentar la cooperación y colaboración continua y mejorada entre las universidades estatales de Arkansas, el estado de Arkansas y la FDA para generar y evaluar datos científicos, y producir, desarrollar y capacitar a nuevos científicos con experiencia en las subdisciplinas de la ciencia reguladora (Howard, 2014, p.729).

Esto ha llevado al desarrollo de un Programa de Certificación en Ciencias Regulatorias en la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas, con cursos didácticos que permiten a los estudiantes comprender mejor el papel que juegan las ciencias fundamentales de toxicología, farmacología, evaluación de riesgos y ciencias clínicas en la regulación. Toma de decisiones. Los recién graduados de este programa recibieron sus certificados del Dr. Hamburg, el Comisionado de la FDA (Howard, 2014, p.729).

### 2.3. HERRAMIENTAS Y POLÍTICAS QUE COMPLEMENTAN A LAS INSTITUCIONES REGULATORIAS

#### 2.3.1. GUBERNAMENTALES

En cuanto a esta perspectiva, es vital conocer la importancia de la ciencia regulatoria, ya que es aquí donde comienza todo. La implementación de dicha ciencia es responsabilidad del gobierno de cada país, es por ello que se trata de una institución completamente gubernamental, la cual se va a encargar de regular todas las instituciones sanitarias, públicas y privadas, así como la industria y a la vez la recopilación de información de las fuentes concretas que integran la academia, los ensayos clínicos, etc. analizar los datos recopilados y usarlos para generar guías que ayuden a tener una mayor comprensión de los medicamentos y terapias, de manera que se puedan tomar decisiones adecuadas con respecto a ellos.

Es parte de su responsabilidad, generar leyes y reglamentos adecuados, que permitan la estandarización y calidad de los procesos farmacéuticos, así como la evaluación e inspección

de los mismos por medio de personal capacitado. De esta manera garantizar que se realicen las pruebas y los estudios adecuados de acuerdo con los procedimientos operativos estándar reconocidos (Buena Práctica Clínica, Buena Práctica de Laboratorio, etc.) y para ajustar los planes de desarrollo para asegurarse de que los datos generados cumplan con las regulaciones (Fergal Donnelly, 2016).

La ciencia regulatoria se compone de ciencia fundamental y aplicada que se utiliza para tomar decisiones regulatorias por parte de los organismos y agencias de gobierno (Howard, 2014, p.24). Uno de los trabajos que debe realizar la agencia, como establecimiento gubernamental es capacitar y preparar miembros competentes y adecuados por medio de programas de educación y capacitación con características de evaluación diseñadas de acuerdo con las condiciones y necesidades del sector salud e industrial para garantizar que las experiencias de aprendizaje preparen efectivamente a los alumnos para las carreras de ciencia regulatoria (Adamo, 2015, p.617). El procedimiento de asesoramiento científico puede comenzar con los primeros contactos entre los reguladores y los solicitantes para determinar la vía regulatoria adecuada para la comercialización final de los productos (Donnelly, 2016, p.23). Está de más el decir, que dichos programas deben considerar un seguimiento y perseguir un objetivo.

Es muy común que las agencias regulatorias ofrezcan tutorías relacionadas con el tema, para facilitar la adquisición de la experiencia práctica, y así, desempeñase un papel muy ventajoso que puede permitir un mejor uso del procedimiento de asesoramiento científico (Donnelly, 2016, p.24). La enseñanza y la tutoría, se debe proporcionar al profesorado oportunidades para participar en la investigación científica regulatoria y estos esfuerzos deben ser reconocidos en las decisiones de promoción y tenencia (Adamo, 2015, p.617). El procedimiento de asesoramiento científico es un proceso de consulta esencial antes de la presentación de una Solicitud de Autorización de Comercialización (Donnelly, 2016, p.24).

En muchos casos, las discusiones entre los reguladores y los desarrolladores de medicamentos durante los procedimientos de asesoramiento científico se refieren a la metodología de los ensayos, por ejemplo, población de estudio, resultado clínico, plan de análisis, etc., en una

etapa en la que aún se planifican estudios clínicos (Gispén-de-Wied, 2013, p.12). El Grupo de trabajo de asesoramiento científico es responsable de la coordinación de este ejercicio para garantizar la coherencia con los procedimientos relacionados con el producto (Donnelly, 2016, p.24).

Por lo general, las empresas comienzan a interactuar con las autoridades regulatorias en el momento en que inician el programa clínico, que es aproximadamente 4 años antes de finalizar el expediente (Gispén-de Wied, 2013, p.10). Estos pueden retrasar significativamente la comercialización de un producto e incluso resultar en su rechazo (Donnelly, 2016, p.24).

Otro objetivo a largo plazo es examinar los aspectos legales y de políticas relacionados con estas medidas de licencia. Se espera una mejor legislación y nuevas directrices consolidadas, especialmente para los productos actuales que no se desarrollaron en base a esta nueva forma. Ahora se puede institucionalizar una participación regulatoria más sistemática en el desarrollo de productos y servir de base para la futura ciencia regulatoria (Donnelly, 2016, p.24). Se espera que el desarrollo y la regulación de los medicamentos a lo largo del ciclo de vida se desplacen lentamente hacia un enfoque más adaptable y un diálogo más completo no solo entre los reguladores y la industria, sino también entre los pacientes, la práctica médica y la sociedad (Gispén-de-Wied, 2013, p.10).

El papel de la incertidumbre y la naturaleza de la influencia política son diferentes, al igual que los mecanismos de rendición de cuentas y el tipo de incentivos (Callréus, 2013, p.346). La necesidad de transparencia se enfatiza identificando todos los supuestos, juicios y prácticas relacionadas que se utilizan para definir la ciencia regulatoria y sus resultados (Donnelly, 2016, p.21). Aunque es un poco difícil, se debe separar la política de la salud pública, ya que se trata de una institución que más allá de partidos políticos o decisiones de gobernantes debe funcionar de forma eficiente y concentrada en realizar un trabajo administrativo, claro, no puede hacerse completamente a un lado tratando se de una agencia gubernamental, pero si puede no estar condicionada a decisiones políticas inconvenientes.

### 2.3.2. INSTITUCIONES

La ciencia regulatoria no es solo de ayuda para la academia y la industria, obviamente lo es también para las numerosas instituciones públicas y privadas que se dedican a preservar la salud de quienes acuden a ellas. La agencia regulatoria se encarga fundamentalmente de supervisar y sustentar estas instituciones, principalmente con administraciones regulatorias, reglamentos, guías de apoyo y herramientas útiles para que desempeñen su trabajo de manera segura y adecuada, sin riesgos a la salud, pero sustentable al mismo tiempo.

Cabe mencionar, que una agencia regulatoria es el lugar obvio, aunque no el único, para comenzar una carrera en la ciencia regulatoria (Callréus, 2013, p.350). Ya que los Institutos Nacionales de la Salud deben asociarse en iniciativas de ciencia regulatoria, que incluyen una serie de programas de educación y de investigación científica regulatoria, y el establecimiento del Liderazgo Conjunto (Adamo, 2015, p.616). De esta manera, es posible que el acceso a la información, avances científicos y tecnológicos, así como nuevos descubrimientos sea más sencillo para los reguladores sanitarios, generando un mayor beneficio a la población. Parte del desarrollo de estándares es el desarrollo o la adaptación de un protocolo experimental estándar para probar la propiedad o el comportamiento de los materiales (Howard, 2014, p.730).

El objetivo es armonizar los requisitos de riesgo-beneficio y las obligaciones relevantes posteriores a la comercialización (Donnelly, 2016, p.27). La ciencia regulatoria puede abarcar la amplitud de muchos campos en los que se utilizan datos científicos para desarrollar políticas o leyes para proteger a la población (Howard, 2014, p.728). Debido a que el monitoreo de la seguridad de los medicamentos es una responsabilidad regulatoria durante el ciclo de vida de los medicamentos, la comunicación sobre cualquier señal de seguridad que requiera acción es una prioridad en la agenda (Gispén-de-Wied, 2013, p.13).

El trabajo conjunto entre la agencia regulatoria y las instituciones, principalmente hospitales debe ser recíproca, de manera que, así como la agencia regulatoria aporta apoyo y guías, la

institución aporta los hechos que conoce, como lo son efectos de los medicamentos, efectividad de las terapias, problemas de salud que enfrenta la población y deben resolverse según la prioridad, Así es como ambas partes pueden apoyarse mutuamente y conseguir un mejor manejo de los recursos médicos en materia regulatoria.

Los participantes deben estar satisfechos con el proceso que llevará a una mejor comprensión del problema (Donnelly, 2016, p.23). Lo cual solo se puede conseguir con comprensión y cooperación de todas las partes, con un apoyo completo y efectivo, que es beneficioso para todos, evita conflictos, sirve como guía, genera ahorros económicos y sobre todo, asegura la calidad de las terapias.

El marco regulatorio de investigación de MEB, comprende y define como impacta la aplicación regulatoria en los resultados de la investigación, promoviendo un sistema de regulación propio, y han sido favorables (Gispén-de-Wied, 2013, p.11), por lo que sería bueno tomarlo en consideración para la práctica regulatoria nacional. Proporcionar estándares de medición es esencial para asegurar que los fabricantes cumplan con las especificaciones para promover el comercio, proporcionar una garantía de calidad de fabricación y mejorar la comunicación y la seguridad, proteger la salud pública, la seguridad y el medio ambiente, y permitir descubrimientos y avances científicos (Howard, 2014, p.730).

### 2.3.3. CLÍNICAS

Entre las herramientas para tomar decisiones, una muy importante es la que nos deja evidencia científica y comprobable, proveniente de la práctica en tiempo real, es por ello, que la herramienta clínica es muy útil para conocer la efectividad y eficacia que tiene las terapias, mientras se estudias sus riesgos y posibles contratiempos en la salud de los pacientes. Es un tema aparentemente sencillo, pero complicado de llevar a cabo. Es probable que los avances en varias áreas den forma a los marcos regulatorios y su implementación (Callréus, 2013, p.349).



Nuevos hallazgos de investigación, descubrimientos científicos y técnicas mejoradas para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades humanas se convierten en una práctica estándar (Donnelly, 2016, p.22). La medicina personalizada y las nuevas formas de clasificar las enfermedades en función de sus mecanismos moleculares subyacentes son aspectos que pueden tener un impacto en el trabajo regulatorio (Callréus, 2013, p.349). Incluye medicamentos, dispositivos, biomarcadores, métodos de tratamiento o combinaciones de los mismos. El objetivo final es la salud del paciente (Donnelly, 2016, p.22). Lo cual solo se obtiene al mejorar y actualizar la práctica clínica, que, a su vez, debe aportar actualizaciones a los reguladores para poder conseguir una mejora en el trabajo de ambas partes y generar un mayor aprovechamiento de los medicamentos y terapias.

Pese a que el concepto de ciencia regulatoria no se ha invocado hasta los últimos años, los principios científicos han guiado la regulación de medicamentos a medida que evolucionó durante el siglo veinte (Callréus, 2013, p.347). Hoy en día es más que un gusto, una necesidad (en realidad siempre lo ha sido), y su aporte a la ciencia y a la salud es invaluable.

Las necesidades de las Agencias regulatorias de Medicamentos han sido un motor para el desarrollo de diseños de ensayos clínicos sólidos y el establecimiento de estándares para la recopilación de datos (Callréus, 2013, p.346). La integración proporcionará una mejor coordinación de la industria a largo plazo, una mejor alineación de las capacidades industriales con las necesidades clínicas y maximizará los beneficios para el paciente (Donnelly, 2016, p.23). El monitoreo de por vida de la seguridad de los medicamentos, y la posibilidad de agregar datos posteriores a la aprobación al expediente, permite la (re)evaluación continua de beneficios y riesgos, que será el procedimiento estándar en los próximos años (Gispén-de-Wied, 2013, p.10).

La regulación de los medicamentos y la toma de decisiones por parte de las autoridades regulatorias se basa en gran medida en una "experiencia acumulada" de los expedientes posteriores (Gispén-de-Wied, 2013, p.13). Uno de los tres puntos que maneja la ciencia regulatoria como soporte de la toma de decisiones, es la experiencia, (véase en el subtema

1.1.1 “¿Qué es la ciencia de la regulación?”), los estudios clínicos y la práctica clínica aportan tren parte se esta experiencia, al tratarse de la aplicación directa de las terapias al paciente en la vida real y en tiempo real.

Las pautas reglamentarias y los consejos científicos de acuerdo con el ciclo de desarrollo de fármacos se basan en el conocimiento obtenido de estos expedientes (Gispen-de-Wied, 2013, p.12). De manera que todo lo que la práctica clínica informa a los reguladores, es información de utilidad cuando se trata de tomar una decisión, así, los reguladores cuentan con antecedentes y evidencia para concluir que su decisión es definitivamente la mejor opción posible.

Aunque es una herramienta que cuenta con muchos controles y aplicaciones, también cuenta con problemas y retos que resolver, entre ellos: Existe la necesidad de mejores pruebas a gran escala que sean mas económicas, eficientes y representativas de la práctica clínica posterior a la comercialización en la vida real (Donnelly, 2016, p.22). Aparentemente son evidentes, los determinantes para obtener una licencia exitosa son un resultado clínico positivo y relevante en los estudios de fase III, que pueden entenderse a partir de estudios de fase II planificados minuciosamente con modo de acción, prueba de concepto y datos de determinación de dosis (Gispen-de-Wied, 2013, p.13).

No en todos los casos es posible realizar estudios clínicos, como, por ejemplo, los medicamentos con potencial teratogénico conocido, las actividades de minimización de riesgos se emiten junto con la información del producto (Gispen-de-Wied, 2013, p.13). Ya que los ensayos clínicos en estos casos están impedidos por una cuestión ética, de la cual hablaremos más adelante.

#### 2.3.4. ÉTICAS

En la mayoría de los temas de salud, la ética siempre ha sido una cuestión de polémica y desacuerdo en varios aspectos. No hace falta decir que es uno de los temas más complicados

de tratar para muchos, es por ello, que trataremos este tema de manera muy abierta, pero reflexiva también. Después de todo, las autoridades regulatorias tienen la responsabilidad de seguir los productos en el mercado y reevaluar su riesgo-beneficio, cuando sea necesario (Gispén-de-Wied, 2013, p.13).

Desafortunadamente, la ciencia regulatoria surgió a partir de hechos lamentables que quizá habrían podido evitarse en aquel tiempo, de no ser por decisiones erróneas que causaron daños irremediables. Uno de los primeros desencadenantes de la regulación ocurrió en 1937, cuando más de 100 niños en los EE. UU. fueron envenenados fatalmente por la preparación de la compañía Massengill de la nueva sulfanilamida antimicrobiana disuelta en di-etilenglicol, un disolvente que se sabe que es letal (Callréus, 2013, p.346). Es realmente cuestionable el hecho de haber usado un disolvente tóxico en la venta de un medicamento, tomando en cuenta que hablamos de un tiempo en donde no existía una regulación como tal para alimentos y medicamentos, sin embargo, aun hablamos de que fue permitido abastecer las farmacias con este medicamento claramente peligroso sin ningún obstáculo visible.

Este trágico evento facilitó la introducción en 1938 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, con el requisito de notificación previa a la comercialización de nuevos medicamentos (Callréus, 2013, p.346). Que dio un giro a la forma en la que se autorizaban los productos para consumo de la población en sentido de seguridad y eficacia. Posteriormente, eventos como el desastre de la talidomida a principios de la década de 1960 y el retiro del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 cardiotoxica rofecoxib (Vioxx), han impulsado la reforma regulatoria en muchos países (Callréus, 2013, p.346).

Hay muchas formas de tomar decisiones delicadas, se han desarrollado herramientas que lo permiten. Se dice que la toma de decisiones regulatorias en el contexto de los productos farmacéuticos se caracteriza por un enfoque en el "peor escenario" en el que los límites de confianza señalan la situación en la que el beneficio menos probable y el mayor riesgo probable están asociados con el uso de un producto (Callréus, 2013, p.349). La suposición de

lo peor que podría suceder nos genera un panorama más amplio de lo que se quiere prevenir, permitiendo tomar medidas racionales y adecuadas acerca de la peor circunstancia posible, es un buen ejemplo de herramienta regulatoria como guía de apoyo a las decisiones relacionadas con la salud, sin embargo, no hace falta decir que no es suficiente y que no es la única herramienta.

El desarrollo de la ciencia regulatoria como una nueva área especializada podría facilitar que las decisiones de evaluación de tecnología de la salud se tomen antes, en particular porque pretende reunir disciplinas muy diferentes y al mismo tiempo reflejar las preocupaciones de los pacientes (Donnelly, 2016, p.21). Estos escenarios son típicos de las vacunas contra la gripe pandémica que responden a una necesidad médica alta e inmediata a escala mundial. En 2009, este fue el caso de las vacunas pandémicas H1N1, en tales casos, las señales de seguridad y la efectividad de los productos se monitorean de cerca (Gispén-de-Wied, 2013, p.13). Hablamos de un caso en el que la vacuna mencionada, se encontraba aún en desarrollo cuando se hizo presente una pandemia de la enfermedad y las autoridades tomaron la decisión de administrar la vacuna incompleta a la población al tratarse de una emergencia. La decisión no fue sencilla, y como era de esperarse hubo reacciones adversas de la vacuna, afectando la salud de varios pacientes, sin embargo, tras el análisis de riesgo-beneficio, la ganancia fue mucho mayor a la pérdida, al salvar miles de vidas, a cambio de algunos efectos indeseados en un pequeño sector de la población administrada (Gispén-de-Wied, 2013, p.14). Son estas las decisiones de las cuales se encargan las autoridades regulatorias siendo guiadas por la Ciencia de la Regulación, que ha sido mencionada durante todo el documento.

Otra característica es la presencia de la "paradoja regulatoria", es decir, la tensión entre la aversión y la tolerancia a diversas incertidumbres relacionadas con la toma de decisiones que podrían afectar a la salud pública (Callréus, 2013, p.349). Algunos productos necesitan ingresar al mercado en circunstancias especiales, curiosamente, estos productos ingresan al mercado sin datos sobre su eficacia y con datos limitados sobre su uso seguro (Gispén-de-Wied, 2013, p.13). Se podría esperar que esto incluya aspectos epidemiológicos, estadísticos, éticos e incluso de perfiles genéticos que no están disponibles al momento del lanzamiento

inicial del producto (Donnelly, 2016, p.24). Estos escenarios son típicos de las vacunas contra la gripe pandémica que responden a una necesidad médica alta e inmediata a escala mundial. En 2009 el caso de las vacunas pandémicas H1N1. En tales casos, las señales de seguridad y la efectividad de los productos se monitorean de cerca (Gispén-de-Wied, 2013, p.13).

Los pacientes pueden ser los impulsores, iniciadores y financiadores de nuevos tipos de investigación, defender mejor sus necesidades y actuar como asesores para ensayos clínicos (Donnelly, 2016, p.26). Los defensores de la ciencia regulatoria afirman que daría apoyo a la toma de decisiones regulatorias y posiblemente aliviaría parte de esta tensión (Callréus, 2013, p.349). Fortaleciendo las ciencias sociales y del comportamiento para ayudar a los consumidores y profesionales a tomar decisiones informadas sobre los productos regulados (Howard, 2014, p.728). La necesidad de garantizar la participación de los pacientes en el diálogo científico en torno a la aprobación de la comercialización de productos para el cuidado de la salud ahora está plenamente reconocida y las agencias regulatorias han introducido diversas iniciativas para abordar esta necesidad (Donnelly, 2016, p.26).

El aporte del paciente estimula y desafía el proceso de investigación e innovación, así como su enriquecimiento e instrucción (Donnelly, 2016, p.26). Ya que son ellos quienes viven los efectos de los medicamentos y terapias de manera directa. Los pacientes en ocasiones no tienen mucho conocimiento de farmacología o regulación, por lo que es normal cuestionar su participación. Pero no cambia el hecho de que ellos son conscientes de sus necesidades y de que se requiere una mejora en el control de los tratamientos médicos en el sector salud.

Existen varias actividades y acciones que los pacientes pueden realizar para asegurar su bienestar y seguridad en materia de medicamentos y terapias. Esto no solo fortalecerá la evidencia de la participación de pacientes y ciudadanos, sino que también justificará la formulación de políticas y los gastos necesarios. El escrutinio crítico de las iniciativas implicaría no solo la descripción y la medición del efecto, sino también una evaluación de costo-beneficio (Donnelly, 2016, p.26). Entre ellos se encuentran, reportar reacciones adversas o usos inadecuados de los medicamentos, exigir a las autoridades mayor cuidado y

control de los insumos de salud, junto con más atención durante su fabricación, uso y comercialización, cooperación y apoyo en estudios clínicos, financiamientos, atención y vigilancia durante los procesos para asesorar la seguridad y eficacia de aquello de lo que depende su salud.

Otro aspecto ético a tomar en cuenta es que cuando hay daños en los pacientes, la agencia regulatoria, toma la responsabilidad de la repercusión, debido a que fue la misma agencia quien dio la autorización del producto, en algunos casos con apoyo económico o terapéutico para revertir o disminuir el daño. Por su puesto, la agencia no es la única responsable en el asunto ni lleva la carga sola. La industria, los profesionales de la salud y los encargados de los estudios clínicos comparten esta responsabilidad, por lo que tiene que formar parte en la reparación del daño. Los organismos de Evaluación de Tecnologías de la Salud pueden carecer de información vital para decidir si reembolsan o no una nueva intervención de atención medica (Donnelly, 2016, p.24). La decisión de reembolsar solo puede ser posible a través de estudios más formales de vigilancia posterior a la comercialización, que forman parte de diversos aspectos de los procedimientos de aprobación progresivos o escalonados. Las medidas efectivas para asegurar la participación del paciente incluyen proporcionar información sobre los puntos finales clínicamente significativos y la medición apropiada de los puntos finales, la provisión del consentimiento informado, la selección de centros de reclutamiento, la interpretación de datos y la difusión de resultados a las autoridades regulatorias, especialmente a los comités de ética (Donnelly, 2016, p.26).

Es normal enfrentar algunas problemáticas controversiales, y hasta un poco contradictorios, cuando hablamos de la ética dentro de la salud pública. El hecho de realizar estudios en seres humanos ha sido siempre cuestionado y rechazado por la sociedad, de la misma manera, pero en menor medida, los estudios en animales, pese a ser indispensables para conocer la seguridad y eficacia de los medicamentos y terapias, sin olvidar que se hacen de manera controlada y segura, y tomando en cuenta que han servido para salvar incontables vidas, por lo que es realmente más ético realizarlos. Uno de esos conflictos éticos es el que vamos a analizar a continuación.

Los medicamentos que están autorizados para adultos, no se estudian adecuadamente en niños o no en niños de todas las edades. Además, los medicamentos para adultos no están disponibles en una concentración relevante para la dosificación pediátrica, o en una forma de dosificación que los niños puedan y estén dispuestos a tomar (Gispén-de-Wied, 2013, p.12). El realizar ensayos clínicos con niños es algo complicado y discutible, pero es necesario para encontrar la dosis adecuada en muchos medicamentos pediátricos. Por otra parte, como padres, es normal rechazar la inclusión de sus hijos en ello. Es un asunto complicado y con una gran variedad de puntos de vista a favor y en contra. (Gispén-de-Wied, 2013, p.12).

La falta de información adecuada sobre el uso de medicamentos en niños puede poner a los niños en un riesgo más alto que de otra manera podría haberse evitado. Estos riesgos incluyen: dosis excesivas o insuficientes debido a la falta de datos de eficacia; adherencia deteriorada debido a la falta de formas de dosificación amigables para los niños; tomar medicamentos para adultos, incluidos los excipientes que son seguros para su uso en adultos, pero no (necesariamente) su edad (Gispén-de-Wied, 2013, p.12).

Una primera revisión sistemática de la literatura y cuestionarios entre padres y profesionales de la salud que identificaron cualquier problema experimentado con el uso de medicamentos por parte de niños en los Países Bajos, confirmaron un conocimiento limitado sobre el efecto de los aspectos farmacéuticos en los resultados de los pacientes y mostraron que los problemas experimentados con el uso de medicamentos en los Países Bajos incluyen, pero no se limitan a, aquellos para los que se encontró una publicación en la revisión (Gispén-de-Wied, 2013, p.12).

La falta de información adecuada también puede suponer una carga evitable para los padres, cuidadores y profesionales de la salud que tienen que descubrir y realizar enfoques alternativos para tratar a un niño (Gispén-de-Wied, 2013, p.12). Una evaluación de las características de los medicamentos pediátricos, mostró que la disponibilidad de medicamentos para niños es limitada, pero lo cierto es que hay aún menos medicamentos disponibles para los niños más

pequeños y neonatos, además de medicamentos para administrar durante el embarazo (Gispén-de-Wied, 2013, p.13). Sin embargo, esto nos lleva al mismo conflicto ético.

En esta línea, se informó que los estudios observacionales se pueden usar para identificar patrones de uso del consumidor y perfiles de seguridad posteriores a la comercialización en estas poblaciones. Por muchas razones, los datos previos a la licencia se mantendrán personalizados. Es por esta razón que los datos posteriores a la comercialización son cada vez más importantes para avanzar en el conocimiento del desarrollo de nuevos fármacos (Gispén-de-Wied, 2013, p.12).

Estos son algunos de los conflictos que los reguladores deben enfrentar constantemente, es por ello que la ciencia de la regulación tiene su momento de actuar, dando bases sólidas, información y herramientas adecuadas para poder tomar la mejor decisión a mediano, corto y largo plazo, de manera que genere mayores beneficios que riesgos, disminuyendo estos últimos al mínimo. Todo esto ha servido para explicar la importancia de la ciencia de la regulación en la vida cotidiana de cada aspecto de la salud. Sin ella, estas decisiones pueden ser tomadas de manera errónea y sin fundamento, lo que genera enormes repercusiones sin generar ningún beneficio a los pacientes, es por ello que debemos retomar la ciencia regulatoria como una indispensable compañera en las decisiones más complicadas en esta complicada tarea que es proteger la salud de la población.

#### 2.3.5. COMPETENCIAS QUE DEBEN TENER LAS AUTORIDADES REGULATORIAS

Como toda disciplina científica, se requieren actitudes y aptitudes adecuadas, para poder realizar las actividades de manera correcta y eficiente. La ciencia de la regulación no es una excepción, por el contrario, requiere miembros capacitados y competentes para poder gestionar todo lo visto anteriormente.

Las autoridades regulatorias se encuentran entre los primeros en ser culpados cuando ingresan al mercado medicamentos ineficaces o inseguros. Para ello, prefieren un enfoque cauteloso.



A menudo se encuentran atrapados entre un grado de incertidumbre inherente a la evaluación de medicamentos previa a la comercialización y la capacidad de gestión anticipada de los eventos de seguridad posteriores a la comercialización, por un lado, y las necesidades médicas de la comunidad (Gispén-de-Wied, 2013, p.10).

Las Áreas Temáticas Básicas y las competencias asociadas se compartieron con socios académicos, de la industria y del gobierno para un refinamiento adicional (Adamo, 2015, p.615). Por lo tanto, las regulaciones no deben considerarse de forma aislada, sino que contribuyen a la aceptabilidad de los productos sanitarios por parte de los sistemas sanitarios (Donnelly, 2016, p.22).

Un elemento para el éxito es una mejor educación y facilidades de capacitación para producir individuos que entiendan no solo la ciencia y la medicina, sino también aspectos comerciales o no científicos relacionados. Ejemplos de estas habilidades de naturaleza no científica incluyen economía de la salud, ética, administración, administración de empresas y leyes (Donnelly, 2016, p.23). Las competencias ayudan a configurar los planes de estudio, ayudan a planificar oportunidades de aprendizaje y guían la aplicación de métricas para evaluar el programa y sus componentes (Adamo, 2015, p.615).

Para esto, es normal que existan cursos y capacitaciones en materia de ciencia regulatoria, en varias universidades. Sin embargo, la existencia de cursos no es suficiente, estos deben ser capaces de transmitir los conocimientos y competencias adecuadas. Los programas educativos utilizan competencias para definir los conocimientos, habilidades que los participantes deben desarrollar a través de un programa (Adamo, 2015, p.616).

El desarrollo y la mejora cada vez mayores de las tecnologías disponibles señala la necesidad de científicos capacitados para comprender estas nuevas tecnologías emergentes y evaluar adecuadamente los datos producidos por ellas con el fin de mejorar nuestra comprensión del riesgo en los productos regulados (Howard, 2014, p.729).

Como hace mención un autor, al decir: “Es probable que el campo emergente de la ciencia regulatoria influya en la configuración e implementación futuras de las leyes y regulaciones. Se anticipa que el papel de los reguladores será más activo y cambiará de ser solo un guardián a ser también un facilitador del progreso en la terapéutica. En esta transformación, el desarrollo de la ciencia regulatoria como una "marca de la ciencia" distintiva para respaldar la toma de decisiones es importante ya que proporciona un propósito, enfoque y respeto por la misión científica de una agencia regulatorias. La ciencia normativa puede ayudar a resaltar no tanto como regulamos, sino por qué y como lo hacemos mejor (Callréus, 2013, p.350)”.

La necesidad más apremiante para el surgimiento de la ciencia regulatoria es el cambio en el rol de los reguladores de ser los únicos guardianes para mantener el equilibrio entre la seguridad pública y facilitar las necesidades de innovación (Donnelly, 2016, p.22). Las disciplinas representadas incluyeron medicina, salud pública, farmacia, farmacología, bioingeniería, investigación clínica y transnacional, ciencias y asuntos regulatorios. El taller se centró en la ciencia regulatoria aplicada a productos médicos, incluidos medicamentos, productos biológicos y dispositivos (Adamo, 2015, p.615).

Se pedirá a los reguladores que estén abiertos a nuevos diseños de ensayos clínicos innovadores, y la longevidad hará hincapié en la necesidad de monitorear la seguridad y eficacia a largo plazo de los medicamentos destinados a controlar las enfermedades crónicas (Callréus, 2013, p.349). Dado que es tarea de las autoridades regulatorias proteger y promover la salud pública, se entiende que adoptan un enfoque cauteloso en la regulación de los medicamentos antes del acceso al mercado (Gispén-de-Wied, 2013, p.13). Los mecanismos de inclusión / exclusión para la participación tendrán un impacto importante en los resultados y las decisiones finales. Determinar qué y cómo se selecciona, presenta e interpreta la información (Donnelly, 2016, p.26).

Entre las competencias que existen, hay varias que son indispensables para quienes se encargan de llevar a cabo las actividades regulatorias, y basándonos en lo mencionado anteriormente, la propuesta es:

*Tabla 2. Lista de competencias que debe poseer un regulador.*  
 (<https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf>,  
 18/02/20)

COMPETENCIA	DESCRIPCIÓN
Adaptabilidad	Los reguladores deben mantener su efectividad sin importar las condiciones del ambiente de trabajo o los retos y tareas los que se enfrenten.
Análisis de problemas	Deben ser capaces de identificar los problemas a los que se enfrentan, así como las causas y posibles soluciones a ellos.
Análisis numérico	En esta área, es vital manejar una gran cantidad de datos estadísticos, numéricos, financieros, etc. Relacionados con los resultados e informes de los medicamentos.
Asunción de riesgos	El identificar los posibles riesgos o peligros relacionados con un medicamento o terapia es fundamental, así como encontrar la manera de preverlos y evitarlos.
Control	Capacidad para tomar decisiones que aseguren el control sobre métodos, personas y situaciones ( <a href="https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf">https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf</a> 18/02/20).
Capacidad crítica	Lo que significa la capacidad de tomar decisiones adecuadas que permitan tener un completo control sobre los métodos empleados, las personas encargadas y la situación en general.

Comunicación verbal	Habilidad de expresarse adecuadamente, clara y convincente ante la otra persona, los reguladores deben contar con esta capacidad en su trabajo, de manera que puedan aceptar los argumentos como propios ( <a href="https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf">https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf</a> , 18/02/20).
Comunicación escrita	Esto implica el llevar a cabo una redacción clara y legible, gramáticamente correcta y entendible ( <a href="https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf">https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf</a> , 18/02/20).
Decisión	Los reguladores deben ser capaces de involucrarse en un asunto o tarea de manera voluntaria y consiente, sin dar marcha atrás.
Desarrollo de personal	En una agencia regulatoria, debe tener un personal capacitado y adecuado, por lo tanto es una competencia importante que los reguladores con más experiencia transmitan su experiencia y conocimientos a el personal recién integrado, para que puedan realizar las actividades de manera eficaz, reduciendo la posibilidad de errores.
Tolerancia al estrés	Capacidad de mantenerse sereno y productivo ante la acumulación de tareas y responsabilidades.
Flexibilidad	Capacidad para encontrar enfoques asertivos mediante diferentes perspectivas y puntos de vista, de una misma situación ( <a href="https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf">https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf</a> , 18/02/20).

Iniciativa	Influencia activa en los acontecimientos, visión de oportunidades y actuación por decisión propia ( <a href="https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf">https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf</a> , 18/02/20).
Liderazgo	Capacidad de guiar individuos hacia un objetivo establecido, haciendo uso de los recursos, cualidades y métodos disponibles ( <a href="https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf">https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf</a> , 18/02/20).
Meticulosidad	Esta competencia puede no parecer relevante, sin embargo, hay ocasiones en las que se debe ser extremadamente cuidadoso con cada detalle, por insignificante que este parezca.
Planificación y organización	Capacidad para realizar de forma eficaz un plan apropiado de actuación con el fin de alcanzar un objetivo ( <a href="https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf">https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf</a> , 18/02/20). Los reguladores, deben ser capaces de desarrollar métodos y planes de acción adecuados y eficaces incluso en situaciones de emergencia.
Sociabilidad	Deben ser abiertos y participativos, mezclarse con otras personas e identificarse mutuamente.
Tenacidad	Capacidad para perseverar en un asunto o problema hasta que quede resuelto o hasta comprobar que el objetivo no es alcanzable de forma razonable ( <a href="https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf">https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf</a> , 18/02/20).

Trabajo en equipo	Deben estar preparados para trabajar con otras personas, ponerse de acuerdo y buscar una solución a cada circunstancia, como miembros de un grupo y no de manera individual.
-------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Un grupo interdisciplinario de expertos se reunió en Washington, DC, el 23 de septiembre de 2014, para una discusión moderada sobre las competencias básicas y las pautas curriculares para la ciencia regulatoria (Adamo, 2015, p.615).

Los sistemas de modelado que aprovechan los conjuntos de datos de estos dominios deberían diseñarse como parte de la ciencia normativa. De esta manera, los científicos y reguladores de la traducción obtendrá una mejor comprensión de los desafíos que enfrentan cada uno y, por lo tanto, fomentarán una innovación más sólida (Donnelly, 2016, p.23). En general, las autoridades son las primeras en ser culpadas si se permiten al mercado medicamentos peligrosos o inútiles (Gispen-de-Wied, 2013, p.9). Las competencias ayudan a definir una disciplina y los criterios para medir experiencias de aprendizaje de alta calidad (Adamo, 2015, p.615).

El dominio del cuidado de la salud difiere de otros en que los profesionales tienen control sobre la participación de los pacientes, los ciudadanos y los no profesionales. El conocimiento y el lenguaje compartido por ellos no reflejan las opiniones de los pacientes cuyas preferencias no siempre están suficientemente incorporadas en el discurso científico. (Donnelly, 2016, p.26).

### 3. LA CIENCIA DE LA REGULACIÓN EN MÉXICO

#### 3.1. PROBLEMAS CLÍNICOS Y REGULATORIOS EN MÉXICO

##### 3.1.1. EJEMPLOS

Como hemos visto, el llevar a cabo las actividades de la ciencia regulatoria, no es sencillo, existen un sin número de obstáculos e inconvenientes. La impartición de conocimiento debe basarse en estrategias de aprendizaje basadas en estudios de casos y en un aprendizaje basado en la experiencia que solo puede ocurrir fuera del aula (Adamo, 2015, p.617). La regulación de los medicamentos y la toma de decisiones por parte de las autoridades regulatorias se basa en gran medida en una "experiencia acumulada" de los expedientes posteriores (Gispens-de-Wied, 2013, p.13). El analizar los sucesos anteriores es fundamental para poder comprender y predecir los más recientes, de esta manera, es posible aprender y evitar cometer los mismos errores.

Un ejemplo es la modelización del riesgo-beneficio de la decisión de la EMA de recomendar la autorización de vacunas contra la gripe H1N1 durante la pandemia H1N1 de 2009 en septiembre, en lugar de octubre de 2009 (Callréus, 2013, p.350). Aunque parece fácil hablar de una decisión de recorrer una fecha, no se trataba de algo sencillo, la vacuna no estaba terminada y la información de ella era muy poca, y ¿Cómo estar seguros de que era la mejor decisión?

En ese momento, había que tomar una decisión difícil y asaltaban muchas preguntas a los reguladores, como lo fueron: ¿deberían autorizarse las vacunas contra el H1N1 en una base de datos más limitada y, por lo tanto, estar disponibles para el público? ¿O debería la base de datos ser más madura para prevenir eventos de seguridad desfavorables, retener la vacuna del público para su protección contra la cepa de la influenza pandémica? El ejercicio de modelación mencionado anteriormente resultó en 216,500 muertes y discapacidades graves por una decisión regulatoria en septiembre, y 291,547 por una decisión retrasada a octubre, lo que sugiere que una decisión anterior era preferible en ese momento (Callréus, 2013, p.350).

En 2014, la Agencia Europea de Medicamentos publicó un documento titulado "Documento de debate sobre la investigación clínica de medicamentos" (Moritoyo, 2015, p.1624). Tras realizarse estudios sobre la mejora que presentaban los pacientes al incluir la ciencia regulatoria en el tratamiento del Alzheimer en Japón, resulto ser muy eficaz, generando resultados satisfactorios en el tratamiento de los pacientes, por lo que se decidió realizar un documento en el que se den instrucciones para llevar a cabo ensayos clínicos adecuados para los medicamentos relacionados con esta enfermedad.

Se discutieron los puntos: el impacto de los nuevos criterios de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer (incluidas las etapas tempranas e incluso de la enfermedad asintomática) en diseño de ensayo clínico; la elección de los parámetros de resultado y la necesidad de herramientas de evaluación distintas con respecto a las distintas etapas de la enfermedad, el uso potencial de los biomarcadores y su relación temporal con las diversas fases en diferentes etapas del desarrollo farmacológico el diseño de estudios de eficacia a largo plazo y seguridad; la utilidad de la terapia de combinación y los diseños de estudio correspondientes; y síntomas independientes (Moritoyo, 2015, p.1622).

Otra situación similar, es el cambio de los requisitos reglamentarios para las pruebas no clínicas de biosimilares. Estas son versiones de copia de medicamentos biológicos ya autorizados que sirven como medicamentos de referencia, un principio regulador análogo a los medicamentos genéricos (Callréus, 2013, p.347).

La guía regulatoria sobre qué estudios en animales se realizarán en relación con la elucidación de la toxicología de un nuevo candidato biosimilar solicitó inicialmente un estudio toxicológico comparativo en animales, como se ejemplificó para las insulinas biosimilares o heparinas biosimilares de bajo peso molecular (LMWH) (Callréus, 2013, p.350).

La razón en ese momento era, entre otras cosas, seguir los principios regulatorios establecidos de que un nuevo producto farmacéutico, incluso si es un biosimilar en el que la farmacología



principal ya está bien establecida, tendría que probarse formalmente en animales (Callréus, 2013, p.348).

El Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER), prueba la potencia de la vacuna contra la influenza y asegurar la estandarización de la calidad de las vacunas realizadas por los fabricantes. Tradicionalmente, la cepa de la vacuna se cultiva en huevos; La bromelaína se usa para purificar el AH, que se usa para inmunizar ovejas. Esta técnica es exitosa con la mayoría de las cepas de virus. Sin embargo, en 2013, cuando surgieron nuevos virus H7N9 en China, el Centro enfrentó un importante e inesperado cuello de botella en la preparación de reactivos para vacunas cuando el enfoque tradicional arrojó resultados por debajo del estándar (Kusinitz, 2017, p.3).

Los científicos del CBER superaron ese cuello de botella al expresar la glicoproteína H7N9 HA como una partícula similar a un virus (VLP) utilizando un vector de vacuna, una técnica desarrollada previamente en laboratorios. Al estimular a las ovejas con los VLP en lugar del antisuero tradicional de HA, mejoró significativamente la calidad de los resultados del ensayo de liberación de lotes.

Este tipo de innovación en CBER permite la producción oportuna de reactivos y podría superar futuros cuellos de botella en la producción de vacunas contra la influenza que se han producido en el pasado tanto para cepas estacionales como pandémicas (Kusinitz, 2017, p.4).

Un ejemplo reciente de decisiones regulatorias recientes fue el retiro de medicamentos que contiene Valsartán en México, por parte de COFEPRIS. El Valsartán es el principio activo presente en medicamentos que se utilizan para el tratamiento de insuficiencia cardíaca y como antihipertensivo. La empresa Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd. en China, realizó un cambio en su método de síntesis de Vasaltán, ocasionando la presencia de una impureza en el producto, por lo que llevó a cabo una notificación, COFEPRIS investigó la situación y concluyó que debía sacar del mercado todos los productos que contengan este principio activo

(<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/retiro-de-productos-con-materia-prima-valsartan-del-fabricante-zhejiang-huahai-pharmaceutical-co-ltd-por-defecto-de-calidad?idiom=es>).

DENOMINACIÓN DISTINTIVA	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	REGISTRO SANITARIO
Diovalte	Química y Farmacia S.A. de C.V.	008M2015 SSA
Vapispre	Laboratorios Pisa S.A. de C.V.	028M2013 SSA
Avalraam	Laboratorios Raam de Sahuayo S.A. de C.V.	085M2016 SSA
Menfhipress	Farmacéutica Hispanoamericana S.A. de C.V.	202M2017 SSA
Versalver	Productos Maver S.A. de C.V.	215M2012 SSA
Vagsar	Novag Infancia S.A. de C.V.	191M2013 SSA

*Figura 5 Productos retirados del mercado por COFEPRIS, en caso de ser un riesgo al tener contacto con los laboratorios titulares, encargados de realizar la síntesis del fármaco* (<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/retiro-de-productos-con-materia-prima-valsartan>, 18/02/20).

Esta notificación ha afectado a múltiples países, por lo que la COFEPRIS a través de sus esquemas de cooperación internacional, se unirá a las acciones de control sanitario que correspondan para evitar con ello cualquier riesgo a la población. Esperando contar con la participación de otros países en realizar la misma acción preventiva con este producto (<https://www.eluniversal.com.mx/nacion/sociedad/ordena-cofepris-retirar-del-mercado-medicamentos-con-valsartan>, 20/07/2018).

Otro ejemplo, engloba el medicamento vatreptacog alfa, que tuvo tres cambios menores diseñados en su estructura para mejorar su eficacia. Si bien el fármaco original se había usado durante dos décadas sin informes de ADA, el análogo activó ADA durante un ensayo clínico de Fase 3, lo que puso fin a su desarrollo. Usando métodos computacionales y experimentales, los investigadores del CBER encontraron que en los 11 pacientes que tenían ADA para vatreptacog alfa péptidos, había al menos una proteína HLA de clase II que se predijo y luego se demostró in vitro que se unía con avidez a uno de los péptidos con mismas mutaciones que se encuentran en el análogo. Sin embargo, solo el 44% de los pacientes sin ADA tenían un alelo HLA específico para péptidos de vatreptacog alfa (Kusinitz, 2017, p.4). Pese a todo, la Agencia Europea de Medicamentos decidió que este medicamento siga en el mercado, ya que consideró los beneficios son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su uso en la UE

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/novoseven-epar-medicine-overview\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/novoseven-epar-medicine-overview_es.pdf) 20/07/2018).

La toma de decisiones no incluye solamente el sacar los productos del mercado, sino también el reintroducirlos en caso de que puedan ser útiles tras un análisis de riesgo-beneficio. Hoy en día, la lenalidomida y la talidomida, han sido reintroducidas para el tratamiento del mieloma múltiple, también conocida como enfermedad de Kahler, junto con la isotretinoína para el tratamiento del acné, tienen el llamado Programa de Prevención del Embarazo, PPP (Gispén-de-Wied, 2013, p.13). En este programa, las pacientes que consumen este medicamento deben tomar anticonceptivos para evitar embarazos y prevenir malformaciones teratogénicas.

En el caso de la isotretinoína, varios estudios de encuesta indicaron que el cumplimiento del programa actual es insuficiente: el uso de anticonceptivos en mujeres usuarias de isotretinoína no es del 100%, y la complejidad del programa es propensa al fracaso (Gispén-de-Wied, 2013, p.14).

Se recomienda que se reconstruya no ajustando las medidas sino consultando a todas las partes interesadas, pacientes, médicos, farmacéuticos, reguladores y la industria sobre las mejores herramientas posibles en su lugar. Sobre la base de estas experiencias científicas regulatorias, existe un creciente apoyo para una responsabilidad más compartida en el desarrollo futuro de medicamentos (Gispén-de-Wied, 2013, p.14).

Ningún área ha recibido tanta atención como el impacto de la nanotecnología en la salud pública. La nanotecnología se está utilizando en el desarrollo de medicamentos que previenen, detectan y curan enfermedades humanas. Muchos nanomateriales se están utilizando para obtener imágenes y tratar cánceres que son difíciles de detectar o difíciles de tratar. Esto incluye materiales que se detectan mediante imágenes magnéticas (por ejemplo, resonancias magnéticas) (Howard, 2014, p.730).

Muchos laboratorios han adoptado un enfoque con agentes de imagen que incluye el nano escalado y la modificación de la superficie de los materiales de una manera que permite una mayor especificidad en la absorción y detección de células tumorales (Howard, 2014, p.730).

También se están desarrollando métodos para dirigir la entrega de los nanomateriales a las células objetivo, ya sea sin captación a las células no objetivo, o con modificaciones que retrasan la liberación de los nanomateriales de las células objetivo en comparación con las células no objetivo (Howard, 2014, p.730).

Existe un considerable esfuerzo de investigación en la academia y la industria en el uso de proteínas receptoras en la superficie de los nanomateriales. En la reunión se realizaron presentaciones sobre métodos espectroscópicos para detectar los nanomateriales con ultrasonidos, instrumentos de luz y magnéticos, y la irradiación selectiva del nanomaterial para lograr un estado físico que es incompatible con la biología (por ejemplo, calentar un tumor) (Howard, 2014, p.730).

El Centro para la Evaluación e Investigación Biológica desarrolla estándares de referencia de ARN que los patrocinadores utilizan para evaluar la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de sus pruebas basadas en ácido nucleico destinadas al diagnóstico clínico o al análisis de sangre para detectar virus emergentes y reemergentes de TT. El CBER suele caracterizar estos materiales de referencia mediante estudios en varios laboratorios, como los realizados recientemente para el virus del Nilo Occidental, el virus del dengue y el ChikV. El CBER luego distribuye estos materiales de referencia como Reactivos de Referencia Nacional del CBER. El CBER está actualmente desarrollando estándares de referencia para usar en la detección de sangre o tejido para detectar agentes de encefalopatía espongiforme (EET) transmisibles (Kusnitz, 2017, p.3).

En la primavera de 2016, el CBER participó en una respuesta de salud pública coordinada al brote del virus Zika emergente. Los científicos del CBER desarrollaron y coordinaron un esfuerzo en varios laboratorios para generar materiales de referencia de ARN del virus del

Zika que fueron adoptados por la Organización Mundial de la Salud. Además de proteger el suministro de sangre del riesgo de TTID, los laboratorios CBER apoyan activamente el desarrollo y las pruebas de liberación de lotes de vacunas contra la influenza de temporada y pandémica de muchas maneras (Kusnitz, 2017, p.3):

- Pruebas serológicas tempranas de cepas circulantes para identificar la prevalencia de cepas.
- Generación de cepas de vacuna candidatas.
- Generación de reactivos que se distribuyen a los fabricantes para pruebas de liberación de lote.
- Verificación independiente de los resultados de las pruebas de liberación de lotes.
- Organizaciones internacionales de estándares, como el Instituto Nacional de Estándares y Control Biológicos, también las han adoptado y distribuido en todo el mundo (Kusnitz, 2017, p.3).

### 3.1.2 OBSTÁCULOS QUE DEBE ENFRENTAR LA CIENCIA REGULATORIA

Hasta ahora, hemos hablado sobre los orígenes, las características y los beneficios de la presencia de la ciencia regulatoria en cada ámbito de la salud pública, sin embargo, no hemos considerado el hecho de que su implementación no es algo sencillo, y no se puede esperar que sea aplicada de la noche a la mañana. Como todo cambio de paradigma, enfrentará muchos muros y barreras que obstaculizarán su lugar en el sitio que le corresponde.

La rápida evolución y convergencia de diferentes ciencias y tecnologías novedosas en el sector de la salud requiere la adición y adaptación constante de las partes interesadas involucradas, incluidos los reguladores de medicamentos (Donnelly, 2016, p.21). En otras palabras, la falta de comunicación entre las partes es un problema, si una medida es tomada, pero no se da por enterado a todos los involucrados, la medida no será llevada a cabo y es lo mismo que no haberla realizado, o si llega a conocerse muy tarde. Esto no es necesariamente culpa de la agencia regulatoria, sino de las vías de comunicación que existen entre ella y las instituciones, pacientes y profesionales de la salud, México es un país extenso y no todos los profesionales

o pequeños consultorios y farmacias se encuentran bajo el monitoreo gubernamental o de la agencia regulatoria correspondiente (COFEPRIS).

También existe un problema similar en la UE, ya que el procedimiento descentralizado para la autorización simultánea de un medicamento en más de un Estado miembro de la UE si aún no ha sido autorizado en ningún país de la UE y si no se encuentra dentro del alcance obligatorio del procedimiento centralizado (Donnelly, 2016, p.23). Lo que complica que los acuerdos y nuevas reglamentaciones lleguen a todos los involucrados, sin embargo, la EMA ha buscado la solución a este problema con pequeños comités que le ayudan a recopilar y repartir la información. Con un procedimiento de reconocimiento mutuo permite que los medicamentos autorizados en un Estado miembro de la UE se extiendan a otros países de la UE. De esta manera, los Estados miembros pueden confiar en las evaluaciones científicas de los demás (Donnelly, 2016, p.23).

Otro obstáculo considerable, son los productos que ingresan al mercado en circunstancias excepcionales o con aprobación condicional tienen un conjunto de datos limitado en el momento del acceso al mercado (Gispén-de-Wied, 2013, p.3). Los datos requeridos son complejos y están relacionados entre sí y están acompañados de altas expectativas públicas. Una complejidad adicional son las incertidumbres inherentes asociadas con la ciencia y su evolución continua (Donnelly, 2016, p.21). Estos medicamentos, principalmente vacunas, son sacados al mercado casi de inmediato tras su ensayo clínico o con estos aún incompletos, debido a alguna situación de emergencia, normalmente por pandemias, por lo que sus efectos adversos o riesgos son en muchos casos desconocidos, por lo que el tomar una decisión así es muy complicado debido a la misma falta de información.

La EMA cuenta con el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), el cual le ha servido de apoyo en realizar una evaluación científica de la solicitud y da una recomendación sobre si otorgar o no una autorización de comercialización (Donnelly, 2016, p.23).

Si es otorgada por la Comisión Europea, la autorización de comercialización centralizada es válida en todos los Estados miembros de la Unión Europea (UE). Esto también se extiende a los miembros de la Asociación Europea de Libre Comercio (AELC) (Islandia, Liechtenstein y Noruega) que están afiliados a este proceso (Donnelly, 2016, p.23).

El estudio de los perfiles de seguridad de los productos que ingresaron al mercado en circunstancias excepcionales o con la aprobación condicional reveló que estos medicamentos no generaron más retiros relacionados con la seguridad o un mayor riesgo de comunicación a los prescriptores después de su uso durante un tiempo (Gispén-de-Wied, 2013, p.13). Con el fin de garantizar la protección del público y al mismo tiempo garantizar que las mejores intervenciones de atención de la salud sigan siendo asequibles, se requiere una base científica y técnica sólida, lo que se conoce como ciencia regulatoria (Donnelly, 2016, p.21). Aunque la mejor decisión sea tomada, siempre habrá quejas y represalias hacia los reguladores por cualquier inconveniente existente.

Es por esta razón que el MEB ha desarrollado un gran interés en la ciencia regulatoria en el contexto directo del sistema de licencias europeo, pero también con una amplia colaboración con otras comunidades regulatorias en todo el mundo (Gispén-de-Wied, 2013, p.10).

La ciencia regulatoria apunta a aprovechar la ciencia en evolución, lo que se traduce en mejores políticas, de manera transparente y abierta para lograr este objetivo (Donnelly, 2016, p.21). El trabajo científico regulatorio del MEB se discute y se pone en perspectiva tanto para salvaguardar la salud pública como para promover la innovación (Gispén-de-Wied, 2013, p.10).

Se necesitarán considerables recursos humanos y de capital para implementar estas nuevas fuentes de información. Otros desafíos se relacionan con el acceso a los datos, su propiedad y los costos asociados (Donnelly, 2016, p.27). En nuestro caso, en México hay una gran cantidad de profesionales de la salud, sin embargo, la mayoría de ellos, no están capacitados para

trabajar de acuerdo con la ciencia se la regulación y no solo eso, muchos inclusive desconocen totalmente la existencia de la ciencia de la regulación.

En algunas áreas de enfermedades, por ej. La enfermedad cardiovascular y la diabetes, esto es mas fácil que en otros, por ejemplo. Desordenes psiquiátricos. Esta diferencia se debe principalmente a los diferentes estados de las artes del conocimiento específico de la entidad de la enfermedad. Sin embargo, en el contexto del conocimiento avanzado de la disciplina médica en general, y de la comprensión del genoma humano, la medicación individualmente adaptada está en camino (Gispén-de-Wied, 2013, p.12).

La innovación debe equilibrarse con el rigor científico para mejorar la eficiencia, la precisión y la aplicabilidad de las pruebas clínicas, sin comprometer la seguridad y, por lo tanto, obtener las estrategias más efectivas y confiables para la atención de la salud humana (Donnelly, 2016, p.27).

Al final, la evidencia completa es decisiva para la aprobación / no aprobación del expediente de solicitud. Sin embargo, excepto en el caso de los medicamentos huérfanos, siempre ha sido el objetivo de que un nuevo medicamento sirva a una amplia población del mundo real, en lugar de limitarse a su indicación (Gispén-de-Wied, 2013, p.12). Esto se debe en parte a la necesidad, tanto comercial como clínica, de modificar, extender los usos y, en ocasiones, combinar diferentes intervenciones de atención médica en una entidad funcional (Donnelly, 2016, p.21).

Por lo tanto, la metodología de los ensayos y los procedimientos estadísticos deben ser capaces de permitir un examen exhaustivo de los datos durante y junto con el plan de desarrollo, en lugar de un ejercicio de análisis de pesca de datos post-hoc que tiene una validez metodológica baja. Se investigan dos estrategias: re-análisis de ensayos negativos para identificar subgrupos y puntos finales para una mejor comprensión de la farmacología y el modo de acción de los medicamentos, y re-análisis de datos existentes mediante la fusión de datos de diferentes ensayos clínicos a nivel del paciente (Gispén-de-Wied, 2013, p12). Un ejemplo de esto son



los medicamentos huérfanos, los cuales no cuentan con muchos estudios clínicos ni información acerca de ellos, ya que normalmente son destinados a enfermedades raras, no son realmente un negocio para la industria, por lo tanto, su producción e investigación son escasas y deficientes, mientras su precio es muy elevado.

La resistencia al cambio es complicada también, cuando los profesionales o las instituciones no tienen intenciones de cooperar por creer que está bien hacer las cosas como las han hecho hasta ahora y que no requieren ser cambiadas o modificadas. Como hemos mencionado, romper paradigmas o cambiar el criterio de las personas es algo complicado, pero necesario para la ciencia regulatoria.

Una medida que ha sido tomada al respecto fue reducir impuestos a las empresas que realizan la investigación, desarrollo o producción de medicamentos huérfanos, para asegurar su existencia y acceso para los pacientes que los requieren, lamentablemente, esta medida no ha sido suficiente, aun es deficiente la accesibilidad a estos medicamentos, y aunque pareciese ajeno, no lo es, se trata de un problema que la ciencia de la regulación debe solucionar.

Existen otros contratiempos, como lo son los presupuestos, recordando que una agencia regulatoria es una institución gubernamental, y requiere de cierto presupuesto para poder funcionar como es debido. Ya se mencionó anteriormente, que requiere grandes cantidades de personal, y no solo eso, transportes e inspecciones, material de apoyo y también el fomento de estudios e investigación, por lo que no puede dejarse a un lado la cuestión económica.

Hablamos también del apoyo que deben recibir los reguladores de instituciones externas, como lo son hospitales, universidades, la industria y centros de investigación, como el centro de excelencia, por ejemplo. La agencia regulatoria no puede ni debe abarcar todas estas áreas, más bien, lo adecuado es contar con quienes lo realicen y la mantengan informada y al corriente de todo lo que sucede o se descubre, fomentando así, una retroalimentación positiva que permite mejorar el trabajo de todas las partes, de manera eficiente y asertiva. Actualmente, se ha complicado dicha alianza, pues el centro de excelencia ha dejado de existir oficialmente,

lo cual es una herida profunda en la ciencia regulatoria en México. Dicha perdida ha ocasionado un retraso en la investigación de medicamentos y terapias, es uno de los mayores obstáculos que deben superarse hoy en día, ya sea reestablecerlo, (lo cual sería lo ideal) o encontrar mecanismos para trabajar sin el, son las únicas soluciones aparentes.

Una complicación más es la deficiencia interna, la falta de personal capacitado tanto en ciencias de la salud, como en ciencia de la regulatoria nubla la visión de la agencia regulatoria (en este caso COFEPRIS) para tomar decisiones adecuadas, pero parte de este problema, es la corrupción que también existe, ya que desafortunadamente esta palabra ha caracterizado al sistema de gobierno mexicano por muchos años y al tratarse de una institución gubernamental no es la excepción. A esto le sumamos la ignorancia de algunos miembros o incluso líderes en materia tanto administrativa, como regulatoria y de la salud, complicando aún más, la correcta aplicación de la ciencia regulatoria en las decisiones del país.

### 3.1.3 RELACIÓN ENTRE LA CIENCIA DE LA REGULACIÓN Y LA LICENCIATURA EN FARMACIA

La ciencia regulatoria, como ya lo hemos mencionado, consiste en el uso de la ciencia, la evidencia y la experiencia, para el análisis y recopilación de información, destinado a generar herramientas que permitan la toma de decisiones a las autoridades sanitarias, quienes se encargan de asegurar la efectividad, seguridad y calidad de la terapia que recibe cada paciente en una población. Para lo cual, es necesario tener profundos conocimientos acerca de los medicamentos, con ello hablamos de propiedades físicas, químicas, fisicoquímicas, farmacológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas, sus rutas metabólicas, las posibles interacciones con otros medicamentos, terapias o alimentos, su toxicidad, función o finalidad, reacciones adversas, margen de seguridad, posibles metabolitos tóxicos y vías de degradación, entre otras cosas.



*Figura 5 Conjunto entre Ciencia Regulatoria, solo puede ser la salud pública como resultado.*

Se encuentra implícito en lo descrito anteriormente, que es el farmacéutico el poseedor de dichos conocimientos que son de gran apoyo en la toma de decisiones, con respecto a los problemas de salud que hemos observado anteriormente, por lo cual, su participación es fundamental y estratégica en este ámbito, siendo parte del equipo de salud. En la Licenciatura en Farmacia, gran parte de los conocimientos requeridos se encuentran cubiertos por el plan de estudios, no obstante, se requiere de una actualización según el avance de la ciencia farmacéutica, sin olvidar el hecho de que se forman profesionales de la salud, expertos en medicamentos, capaces de llevar a cabo una investigación y evaluación adecuada de casos como los anteriormente mencionados en el subtema “Ejemplos”.

Otro aspecto importante, es la Farmacovigilancia y la atención farmacéutica, recordemos que en la segunda, el Farmacéutico, con el fin de asegurar la calidad, efectividad y eficacia de la terapia, estar cerca del paciente y reportar inconvenientes de los medicamentos y terapias es parte de su trabajo, lo que nos lleva a la Farmacovigilancia, en donde el Farmacéutico realiza estas actividades, por ello, aporta información útil en la toma de decisiones, y modificaciones al marco regulatorio acerca de recomendaciones de uso y reacciones adversas.

No olvidando el hecho de que los Farmacéuticos colaboran en los ensayos clínicos, su participación genera información relevante en todas las fases, en ellos, es donde la Ciencia Regulatoria lleva a cabo muchos procesos y la importante actividad de tomar la decisión de aprobar o no el producto, reduce los tiempos de aprobación del producto, facilita el acceso a

la población y generan información que facilita la toma de decisiones, por lo que son de vital importancia en el sector salud.

### 3.2. INSTITUCIONES QUE HAN SERVIDO DE APOYO EN LA TOMA DE DECISIONES

#### 3.2.1. COFEPRIS

Hasta ahora hemos visto la existencia, trabajo e importancia de las agencias regulatorias más importantes en el mundo, pero no podemos olvidarnos de nuestro país. México también cuenta con una agencia regulatoria, hablamos de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), quien debe cumplir con esta función y que en algunos casos ha sido fundamental en el control de riesgos relacionados a los medicamentos, sin embargo, aun cuenta con muchas oportunidades de mejora en el ámbito regulatorio.

Su nacimiento se remonta al 5 de julio de 2001, cuando se publicó en el *Diario Oficial de la Federación* el “Decreto de Creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios” que estableció la organización y funcionamiento de un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa, responsable del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables (<https://www.gob.mx/cofepris>, 18/02/20).

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios es un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud, es decir, cuenta con autonomía técnica, administrativa y operativa, su finalidad es proteger la salud de la población (). <http://www.centrosdeexcelencia.com/> 18/02/20).

Su objetivo, es proteger a la población contra riesgos a la salud provocados por el uso y consumo de bienes y servicios, insumos para la salud, así como por su exposición a factores ambientales y laborales, la ocurrencia de emergencias sanitarias y la prestación de servicios

de salud mediante la regulación, control y prevención de riesgos sanitarios. Mas información, consultar: (<https://www.gob.mx/salud/75aniversario/articulos/2001-se-establece-la-comision-federal-para-la-proteccion-contra-riesgos-sanitarios>, 18/02/20).

Actualmente la COFEPRIS es una autoridad sanitaria con reconocimientos internacionales, que le han permitido fortalecer sus capacidades regulatorias y colaborar con otras agencias sanitarias de la región y del mundo. En el 2012, la COFEPRIS obtuvo el reconocimiento como Agencia Reguladora Nacional de Referencia Regional ante la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En el 2014 fue acreditada como Agencia Sanitaria Funcional en Materia de Vacunas ante la Organización Mundial de la Salud (OMS) (<https://www.gob.mx/salud/75aniversario/articulos/2001-se-establece-la-comision-federal-para-la-proteccion-contra-riesgos-sanitarios>, 18/02/20).

Como resultado de la evaluación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, recibió el reconocimiento como Agencia Reguladora Funcional en materia de vacunas- en marzo de 2014, México se convierte en un productor confiable de vacunas a nivel internacional, garantizando la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas, lo que se traduce en mayores oportunidades para las empresas farmacéuticas de México (<http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no5/sabiasqinter.html?platform=hootsuite>, 18/02/20). Así como el Centro para la Evaluación e Investigación Biológicas (CBER) de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) tiene una supervisión regulatoria de la sangre, los tejidos y los productos médicos complejos que incluyen vacunas, productos alergénicos, productos derivados de la sangre, ciertos diagnósticos y dispositivos, productos bioterapéuticos en vivo. Y nuevos productos médicos, como los productos derivados de células madre y otras terapias celulares y genéticas (Kusnitz Marc, 2017). Es un deber de COFEPRIS, el llevar a cabo la regulación y control de todos estos aspectos, de manera tanto normativa, como administrativa, pero sobre todo científica y ética, al ser una Autoridad sanitaria establecida bajo todas las pautas correspondientes.

COFEPRIS se encarga de supervisar y sancionar productos y servicios que puedan generar un riesgo a la salud, como son: alimentos, bebidas con y sin alcohol, tabaco, medicamentos, equipos y dispositivos médicos, cosméticos, productos de higiene, nutrientes vegetales, plaguicidas, sustancias tóxicas o peligrosas y agentes físicos, químicos o biológicos presentes en el medio ambiente; asimismo vigilamos restaurantes, clínicas, consultorios, farmacias, laboratorios y hospitales; también se encarga del control sanitario de la disposición de órganos y tejidos humanos y por último de vigilar y regular los mensajes publicitarios cuyos productos anunciados puedan alterar la salud (<http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no5/cultura.html> 18/02/20).

Es así como COFEPRIS ha existido desde hace menos de dos décadas, pero no cambia el hecho de ser la autoridad regulatoria en México, por supuesto que aún le falta mucho para alcanzar el nivel de las agencias más antiguas, como los son la FDA y la EMA, debe enfrentar los obstáculos que hemos mencionado anteriormente para poder llevar a cabo sus funciones regulatorias de manera correcta, basados completamente en la ciencia regulatoria y ser de gran utilidad al país y a la salud pública.

### 3.2.2. CENTRO DE EXCELENCIA

Como toda agencia regulatoria, COFEPRIS debe contar con órganos de apoyo que le sirvan para llevar a cabo la ciencia regulatoria de manera más sencilla y eficiente. Para ello, han sido creados los centros de excelencia, como una medida de apoyo y soporte regulatorio, sin embargo, es requerido ser específicos con lo que es un centro de excelencia, una definición española, dice que:

Por Centros de Excelencia se conoce a la Asociación de Centros Promotores de la Excelencia, pertenecientes, cuyo principal objetivo es el de unir los esfuerzos que se están realizando en diferentes Comunidades Autónomas, para potenciar, de forma conjunta y coordinada entre sus asociados, el desarrollo de la cultura de la calidad, la innovación y la excelencia en la gestión empresarial en el país (<http://www.centrosdeexcelencia.com/>, 18/02/20).

Y es que, son los Centros de Excelencia (CE) quienes se encargan de llevar a cabo la ciencia regulatoria como tal. Se encargan de llevar a cabo procesos de investigación, recopilación de datos, análisis y estudios poblacionales entre otras actividades, por lo que son indispensables en la aplicación de la ciencia regulatoria.

A veces, se tiene que esperar a que los primeros datos obtengan una idea de los riesgos y beneficios de los nuevos productos, como fue el caso de los medicamentos biofarmacéuticos. Una vez allí, el conocimiento debe usarse para avanzar más, que es un proceso que lleva tiempo, pero es necesario y gratificante (Gispén-de Wied Christine C., 2013). Para ello, se tiene centros de excelencia que puedan generar esa información a partir de sus estrategias y acciones mediante el uso de la ciencia regulatoria y a su vez, hacendó aportes al avance y desarrollo de la misma.

Otra de sus funciones a parte de la innovación de medicamentos y terapias, se encuentra en algunos casos, la capacitación de personal. Como hemos visto en capítulos anteriores, la actividad regulatoria requiere de una gran cantidad de personal, capacitada y adecuada para servir correctamente en las funciones regulatorias. El centro de excelencia es un buen lugar para planificar y llevar a cabo la capacitación, por supuesto no siempre, el CE es precisamente quien se encarga de la capacitación directamente, pero sí de la planificación y realización de convenios con universidades para llevar a cabo dicha función.

La FDA ha descrito la visión de la agencia y las áreas prioritarias para la ciencia regulatoria a través de su plan estratégico de 2011. Este esfuerzo fue impulsado por la adjudicación de cuatro Centros de Excelencia en Ciencia e Innovación Regulatoria (CERSI) en instituciones académicas, que tienen como objetivo promover Investigación científica, educación, formación y desarrollo profesional (Joan E. Adamo, 2015). En México existen algunos cursos impartidos por la COFEPRIS, lo cual no es exactamente lo más adecuado, ya que es el CE quien debe llevar a cabo esta función, no la agencia regulatoria como tal. Aun así, no se trata de un trabajo fácil. La disponibilidad de pasantías o becas en la academia, la industria y el

gobierno son un componente crítico de un programa exitoso de ciencia regulatoria (Joan E. Adamo, 2015).

Lamentablemente, en nuestro país, actualmente no se cuenta con el apoyo de un centro de excelencia, ya que este ha sido relevado de sus funciones en el presente sexenio, por lo que actualmente solo se cuenta con un hueco en el marco regulatorio relacionado con la salud pública. A menos que el centro de excelencia sea reestablecido, no es posible abarcar todos los campos de la ciencia regulatoria, dejando toda la carga en los hombros de COFEPRIS. Pese a haber sido propuesto por la OMS en Agosto del 2016 como una iniciativa para un proyecto autónomo, como autoridad regulatoria nacional, directamente a COFEPRIS ([https://www.paho.org/mex/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1150:se-establece-al-interior-de-cofepris-un-centro-de-excelencia-piloto-para-la-promocion-de-buenas-practicas-regulatorias&Itemid=499](https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_content&view=article&id=1150:se-establece-al-interior-de-cofepris-un-centro-de-excelencia-piloto-para-la-promocion-de-buenas-practicas-regulatorias&Itemid=499), 18/02/20).

## CONCLUSIONES

Se realizó un análisis de investigación, que expresa la importancia y beneficios, de la Ciencia de la Regulación, para ello, se efectuó mediante la consulta de: 37 artículos, 18 páginas web, 7 libros, 1 periódico y 3 guías. Se describió en que consiste la Ciencia de la Regulación, desde sus orígenes, junto con las consecuencias de su ausencia.

Los beneficios que ofrece la Ciencia de la Regulación, para facilitar los procesos regulatorios son; el acceso a nuevos de los medicamentos y las terapias, así como, la generación de guías que generen herramientas útiles para la toma de decisiones que resuelvan los problemas sanitarios, tanto dentro del sector salud, como del administrativo y el farmacéutico, entre los más destacados.

Algunos casos de intervención de la Ciencia Regulatoria fueron ejemplificados y explicados, permitiéndonos transportar todo el contenido a un contexto real, en donde es más posible



señalar su importancia. Se mostró el uso de la ciencia, la evidencia y la experiencia en cada caso resuelto o en análisis, como los tres elementos esenciales de la Ciencia de la Regulación.

Identificamos algunas de las agencias regulatorias más importantes en el mundo, los antecedentes y hechos trascendentes de su creación, administración y aportes que han proporcionado, de manera general a la sociedad.

## COMENTARIOS FINALES

Al realizar este trabajo de investigación, fue posible plasmar una nueva visión de lo que debe ser la regulación sanitaria en México, además de mostrar varias perspectivas diferentes acerca de la crítica situación en el país y las deficiencias que existen en la actualidad. Debido, a las problemáticas que enfrenta la ciencia de la regulación, relacionados a impedimentos políticos y de resistencia al cambio. Lamentablemente, no hay investigación regulatoria suficiente en nuestro país, lo cual dificulta el avance científico en el área de la salud y el acceso a la población a los medicamentos y nuevas terapias, también podría ocasionar problemas en la economía del país e incluso disminuir el empleos.

Actualmente los riesgos sanitarios son elevados, por lo que es urgente implementar la ciencia regulatoria como parte del sistema regulatorio en México que permita asegurar el desarrollo, la fabricación y la importación de medicamentos y nuevas terapias seguras, de calidad y eficaces. Probablemente este sea el primer trabajo de tesis relacionado a la ciencia de la regulación en México.

## REFERENCIAS

Adamo, Joan E., Wilhelm, Erin E., Steele, Scott J. (2015). Advancing a Vision for Regulatory Science Training. *Clin Trans Sci Journal*, Vol. 8, 615-618.

*Aló ProCiencias*. Sitio oficial. <https://alo-proscience.org/>.

*ArgenBio*. Sitio oficial.  
<http://www.argenbio.org/index.php?action=novedades&note=231>.

*ArgenBio*. Sitio oficial.  
<http://www.argenbio.org/index.php?action=novedades&note=228>.

Asahina, Yasuko., Tanaka, Ayumi., Uyama, Yoshiaki., Kuramochi, Kenji., Maruyama, Hiroshi. (2013). The Roles of Regulatory Science Research in Drug Development at the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 47(1), 19-22.

Callréus, Torbjörn., Schneider, Christian K. (2013). The Emergence of Regulatory Science in Pharmaceutical Medicine. *Pharm Med*, Vol. 27, 345–351.

*Centros de excelencia*. Sitio oficial. (En español). <http://www.centrosdeexcelencia.com/>.

Centro de Excelencia, COFEPRIS. (2017). APEC RHSC Centro de Excelencia en ciencias regulatorias para buena gestión de registro GRM taller piloto. México: *COFEPRIS*.

Chang, Lin-Chau., Colonna, Thomas E. (2018). Recent updates and challenges on the regulation of precision medicine: The United States in perspective. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol. 96, 41–47.

*Ciencias Ómicas*. Sitio oficial. <https://cienciasomicas.wordpress.com/proteomica/>.

*Comisión Federal Para la Protección de Riesgos Sanitarios*. Sitio oficial.  
<https://www.gob.mx/cofepris>.

*Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.* (2018). Como acción preventiva, la COFEPRIS ha ordenado la inmovilización y no comercialización de la materia prima y de todos los medicamentos que contengan Valsartán de este fabricante incluyendo el retiro del mercado. 20 de julio de 2018, de COFEPRIS Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/retiro-de-productos-con-materia-prima-valsartan-del-fabricante-zhejiang-huahai-pharmaceutical-co-ltd-por-defecto-de-calidad?idiom=es>.

Donnelly, Fergal. (2016). Regulatory Science as a Means to Respond to EU Healthcare Challenges and Global Market Needs. *Journal of Regulatory Science*, 04, 21–28.

Ellis-Grosse Evelyn J., Gobburu Jogarao. (2016) Drug Development Process and Regulatory Science. 621-631.

Elmgrena, Lindsay., Lia, Xuguang., Wilsonb, Carolyn., Ballb, Robert., Wangc, Junzhi., y otros. (2012). A global regulatory science agenda for vaccines. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 31S, 163-175.

*European Medicines Agency.* Sitio oficial. <https://www.ema.europa.eu/en>.

*European Medicines Agency.* (2019). NovoSeven (eptacog alfa) Información general sobre NovoSeven y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. 2018, de EMA Sitio web: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/novoseven-epar-medicine-overview\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/novoseven-epar-medicine-overview_es.pdf).

Grimstein, Manuela., Huang, Shiew-Mei. (2018). A regulatory science viewpoint on botanicaldrug interactions. *ScienceDirect*, Vol. 26, S12-S25.

Gispén-de Wied, Christine C., Leufkens, Hubertus. (2013). From molecule to market access: Drug regulatory science as an upcoming discipline. *European Journal of Pharmacology*, 719, 9–15.

Howard, Paul C., Tong, Weida., Weichold, Frank., Healy, Marion., Slikker, William. (2014). Global Summit on Regulatory Science 2013. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 70, 728–732.

Kusnitz, Marc., Braunstein, Emily., Wilson, Carolyn A.s (2017). Advancing Public Health Using Regulatory Science to enhance Development and Regulation of Medical Products: Food and Drug Administration Research at the Center for Biologics evaluation and Research. *Frontiers in medicine*, Vol. 4, 1 - 7.

*Listado de competencias.* <https://web.ua.es/es/ice/documentos/tutorial/material/listado-de-competencias.pdf>.

Patel, Meghal., Miller, Margaret A. (2011). Impact of regulatory science of global public health. *Kaohsiung journal of medical sciences*, 2012, 55-59.

*Medicines Evaluation Board.* Sitio oficial. <https://english.cbg-meb.nl/about-meb>.

Moritoyo, Takashi. (2015). Accelerating Regulatory Science Initiatives for the Developrnt of Drugs for Alzheimer`s disease in Japan. *Clinical Therapeutics*, Vol. 37, 1622-1626.

Muñozcano-Quintanar Maria-del-Mar., Ramírez-Peña Cecilia., de-la-Rosa-Hernández Miguel-Ángel. (2016). XV años protegiendo la salud de los mexicanos. 2016, de *Revista COFEPRIS, Protección y salud* Sitio web: <http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no5/cultura.html>.

*Organización mundial de la Salud.* Sitio oficial. <https://www.who.int/es>, 18/10/19.

Organización mundial de la Salud. (17 de abril de 2019) *La OMS publica la primera guía sobre intervenciones de salud digital.* <https://www.who.int/news-room/detail/17-04-2019-who-releases-first-guideline-on-digital-health-interventions>.

*Organización Panamericana de la Salud.* Sitio oficial. [https://www.paho.org/mex/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1150](https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_content&view=article&id=1150):

se-establece-al-interior-de-cofepris-un-centro-de-excelencia-piloto-para-la-promocion-de-buenas-practicas-regulatorias&Itemid=499 .

*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*. Sitio oficial.  
<http://www.pmda.go.jp/about-pmda/index.html>

Rivero, Astrid. (2018). Ordena Cofepris retirar del mercado medicamentos con Valsartán. 20/07/2018, de *EL UNIVERSAL* Sitio web:  
<https://www.eluniversal.com.mx/nacion/sociedad/ordena-cofepris-retirar-del-mercado-medicamentos-con-valsartan>.

*Revista COFEPRIS, Protección y Salud*. Sitio oficial.  
<http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no5/sabiasqinter.html?platform=hootsuite> .

Spindler, Per., Bach, Karin F., Schmiegelow, Merete., Bedlington, Nicola., Eichler, Hans-Georg. (2015). Innovation of Medical Products: The Evolution of Regulatory Science, *Research, and Education*. DIA, Vol. 50, 44-48.

Tong, Weida., Ostroff, Stephen., Blais, Burton., Silva, Primal., Dubuc, Martine., y otros. (2015). Genomics in the land of regulatory science. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 72, 102–106.

Tan-Koil, WC., Leow, PC., Teo, YY. (2017). Applications of pharmacogenomics in regulatory science: a product life cycle review. *The Pharmacogenomics Journal*, 00, 1–8.

*U.S. Food & Drug Administration*. Sitio oficial. <https://www.fda.gov/>.

<https://www.omicsonline.org/open-access/journal-of-pharmaceutical-regulatory-affairs-filling-the-gap-between-science-and-usability-2167-7689.1000e109.php?aid=6807>

<https://journals.tdl.org/regsci/index.php/regsci/article/view/99>

<https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-of-excellence-in-regulatory-science-and-innovation/index.html>