



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

Análisis comparativo sobre la regulación, diseño y reporte de resultados de Estudios de Seguridad Post-Autorización no intervencionales de medicamentos en México y a nivel internacional

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A:

Laura Emilia Méndez Hernández

ASESOR:

L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

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 CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

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.

Análisis comparativo sobre la regulación, diseño y reporte de resultados de Estudios de Seguridad Post-Autorización no intervencionales de medicamentos en México y a nivel internacional.

Que presenta la pasante: Laura Emilia Méndez Hernández  
Con número de cuenta: 308556517 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

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 03 de Mayo de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
SECRETARIO	L.F. Miguel Angel Trejo Rodríguez	
1er. SUPLENTE	Q.B.P Martha Elena García Corrales	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Jonathan Raymundo García Martínez	

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

LMCF/cga\*

### Dedicatorias

*A mis abuelos Lilia, Enrique, José y Magda, porque ustedes siempre han estado en presentes en mí y sus enseñanzas han permanecido en cada etapa de mi vida.*

*A mi papá, por ser un gran hombre y padre de familia, por todo lo que me enseñas con acciones, por estar pendiente de mí apoyándome siempre en mi formación como profesionista y como persona. Gracias por estar siempre conmigo cuando más te necesito. Te amo.*

*A mi mamá, por ser una mujer y madre tan dedicada a nuestra familia y a lo que le apasiona, por tus enseñanzas y tus consejos a lo largo de mi vida. Por tu amor incondicional y por ser mi amiga y mi consejera. Gracias por pensar siempre en mí y estar conmigo cuando más te necesito. Te amo.*

*A mis hermanos, por su paciencia, amor y todo lo que me enseñan consciente e inconscientemente y sobre todo por ser mis amigos en las buenas y en las malas. Love you.*

*A mi novio, por su gran amor, apoyo y paciencia durante este tiempo tanto emocional como en la parte técnica en el diseño de las imágenes de este trabajo; por ser mi dúo en la vida compartiendo mis alegrías y mi coach en los momentos difíciles y sobre todo por siempre motivarme a ser mejor. Te amo.*

*A mi mejor amigo Daniel, por ser mi incondicional desde la carrera, por las risas, tus consejos, los momentos difíciles, las desveladas y tu singular forma de ser que siempre me enseña lo afortunada que soy al tener tu amistad.*

*A mi mejor amiga Ana, por todo lo maravilloso y enriquecedor que surge de tu forma de ser, desde lo que compartimos en la carrera hasta en el ámbito profesional, aprendo mucho de ti como mujer, compañera de clase y como colega en el trabajo.*

*A mi madrina Gaby, por todos tus consejos y tu apoyo desde mi niñez hasta en el ámbito laboral, te admiro mucho y soy muy afortunada de tener a un gran ser humano formando parte de mi vida. Te amo.*

*A Kahory y Nancy, gracias por ser excelentes colegas y amigas, por las enseñanzas y su paciencia en el ámbito laboral, por las risas y las experiencias que compartimos y la gentileza e inteligencia que las caracteriza a ambas.*

*A mis amigos Pilar, Tavo, Jackeline, Nayeli, Victor, Paulina, Isaac, Fer y Diana, por las risas, los desvelos, las PCRs fallidas, sus enseñanzas, su apoyo y los momentos que compartimos juntos en el laboratorio durante la carrera y/o servicio social.*

*A mi asesor el L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez, por su comprensión durante este tiempo, su tiempo dedicado a revisar mi trabajo y sus valiosas aportaciones al presente trabajo.*

*A mis amigos Carlos, Rodrigo, Elias e Iván, por apoyarme en los momentos más complicados y siempre encontrar la manera animarme. Gracias por los momentos que compartimos loleando.*

*A mis primos, Luis, Itzu, Jessica, Lalo, Renata, Pao, Pam, Dani, por brindarme esas pequeñas alegrías y los momentos que me brindaron durante la realización de mi tesis. Espero que siempre sigan adelante y recuerden lo que nos han enseñado.*

*To my friends from the USA thank you for your support and all the life lessons you taught me. Also, thank you for all the positivity and good vibes while i was writing this thesis.*

*A mis profesores de bachillerato y licenciatura, por inculcarme el amor al conocimiento y por la preparación que me brindaron no solo en conocimientos sino también como ser humano.*

## Agradecimientos



*Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), mi alma matér, por todo el apoyo brindado a lo largo de mis estudios de licenciatura y el conocimiento y habilidades adquiridas a través de sus excelentes profesores. Es un orgullo formar parte de una de las mejores universidades del mundo.*

*Al diseñador gráfico Miguel Arturo Quitian Jiménez por la elaboración de las figuras que se utilizaron para el marco teórico del presente trabajo.*

## Índice

1. Introducción.....	12
2. Objetivos.....	14
Objetivo General .....	14
Objetivos Particulares .....	14
3. Generalidades .....	16
Fases de desarrollo de un medicamento .....	16
Estudios de Seguridad Post- Autorización.....	21
Farmacovigilancia: definición y objetivos.....	23
Antecedentes a nivel mundial.....	24
Farmacovigilancia en México.....	27
3.1.Marco regulatorio en México .....	29
3.2.Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.....	31
3.3.Comisiones.....	32
3.4.Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos .....	32
3.5.Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia.....	33
Centro Nacional de Farmacovigilancia.....	35
NOM-220-SSA1-2016: Instalación y Operación de la Farmacovigilancia	36
3.6.Actividades de Farmacovigilancia para los Titulares del Registro Sanitario.....	38
3.7.Plan de Manejo de Riesgos (PMR) .....	40
3.8.Plan de Farmacovigilancia .....	45
3.9.Actividades de rutina.....	46
3.10.Actividades adicionales.....	49
Estudios de Seguridad Post-Autorización (Estudios de Farmacovigilancia, cuyo objetivo es la seguridad).....	52
3.11.Reportes de Seguridad de Seguimiento.....	58
3.12.Reportes de Seguridad Final.....	61
Consideraciones éticas de los Estudios de Seguridad Post-Autorización .	64
4. Metodología .....	68
5. Resultados .....	70
6. Análisis de Resultados .....	84
Categoría de evaluación: Regulación .....	86

Categoría de evaluación: Diseño .....	96
Categoría de evaluación: Presentación de resultados .....	104
7. Conclusiones .....	116
8. Prospectivas.....	118
9. Referencias .....	120
10. Apéndice.....	125

## Índice de Figuras

Figura	Título	Página
1	Etapas de desarrollo de un medicamento.	16
2	Composición de la red del Programa Internacional de Farmacovigilancia.	28
3	Marco jurídico que rige las actividades del Centro Nacional de Farmacovigilancia.	30
4	Regulación y fomento sanitario de la COFEPRIS.	31
5	Jerarquía de la Comisión y Dirección que rigen al CNFV.	33
6	Flujo de Información en el proceso de Farmacovigilancia en México.	35
7	Categorías de un PMR conforme a la NOM-220-SSA1-2016.	43
8	Estructura general de un PMR de acuerdo a la Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Planes de Manejo de Riesgos (PMR) emitida por COFEPRIS.	45
9	Esquema general de metodología de la revisión referencial.	68
10	Respuesta de la FDA a través del portal de consulta del CDER acerca de la existencia de las Guías para la elaboración y formato del reporte final para los Compromisos o Requerimientos de Estudio.	112

## Índice de Tablas

Tabla	Título	Página
1	Ventajas y Desventajas de la Vigilancia pasiva/ Reporte espontáneo.	47
2	Contenido de los reportes de seguridad de estudios clínicos con base en su protocolo de estudio conforme a la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica (2017).	59
3	Formato de tabla para la presentación de SRAM, RAM, EA y problemas de seguridad de medicamentos presentados durante el reporte anual del estudio en México conforme a la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica (2017).	60
4	Formato de tabla para la presentación de SRAM, RAM, EA y problemas de seguridad de medicamentos presentados durante el reporte final del estudio en México conforme a la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica (2017).	61
5	Formato de tabla para la presentación de SRAM, RAM, EA y problemas de seguridad de medicamentos presentados en el extranjero durante la realización del estudio conforme a la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica (2017).	62
6	Criterios de inclusión y de exclusión para el análisis comparativo.	69
7	Comparación de la regulación de los ESPA no intervencionales en la UE, EUA y EUM con base en las diferentes subcategorías de evaluación referentes a la Regulación.	70
8	Comparación de las Guías emitidas por la Autoridad Sanitaria de la UE, EUA y EUM con base en las diferentes subcategorías de evaluación referentes al Diseño.	75
9	Comparación del contenido que mencionan las Guías emitidas por la Autoridad Sanitaria de la UE, EUA y EUM con respecto al protocolo de un ESPA no intervencional.	76
10	Comparación de los tipos de reporte solicitados por la Autoridad Sanitaria de la UE, EUA y EUM para los ESPA no intervencionales con base en las diferentes subcategorías de evaluación referentes a la Presentación de resultados.	78
11	Recomendaciones y puntos que deben de llevar los reportes de progreso/anuales/de seguridad de seguimiento conforme a las Guías publicadas por Autoridad Sanitaria de la UE, EUA y EUM.	79
12	Comparación del contenido que mencionan las Guías emitidas por la Autoridad Sanitaria de la UE, EUA y EUM con respecto al reporte final de un ESPA no intervencional.	81
13	Puntos a favor de la EMA, FDA y COFEPRIS en cada categoría de evaluación	113
14	Propuestas de oportunidades de mejora para la normatividad y Guías que regulan a los ESPA no intervencionales en los EUM	115

## Abreviaturas

Siglas	Significado
ATC	Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química, por sus siglas en inglés para Anatomical Therapeutic Chemical classification system.
CDC	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, por sus siglas en inglés para Centers for Disease Control and Prevention.
CDER	Centro para la Investigación y Evaluación de Medicamentos de la FDA, por sus siglas en inglés para Center for Drug Evaluation and Research.
CEFV	Centro Estatal de Farmacovigilancia.
CI	Componentes de Información.
CICFV	Centro Institucional Coordinador de Farmacovigilancia.
CIFV	Centro Institucional de Farmacovigilancia
CIS	Centro Integral de Servicios
CMN	Comité de Moléculas Nuevas
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia.
COFEPRIS	Comisión Federal Para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DOF	Diario Oficial de la Federación.
EAs	Eventos Adversos.
EC	Estudio Clínico.
EEMR	Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos
EMA	Agencia Europea de Medicamentos, por sus siglas en inglés para European Medicines Agency
ENCePP	Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia por sus siglas en inglés para European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance.
ESAVI	Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización.
ESPA	Estudio(s) de Seguridad Post-Autorización
EUA	Estados Unidos de América
EUM	Estados Unidos Mexicanos
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos, por sus siglas en inglés para Food and Drug Administration
FV	Farmacovigilancia
GBP	Guía de Buenas Prácticas
IBEAS	Iberoamericano de Eventos Adversos
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias, por sus siglas en inglés para Medical Dictionary for Regulatory Activities.
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
PMR	Planes de Manejo de Riesgos
PNO	Procedimientos Normalizados de Operación
PPE	Programa de Prevención de Embarazo
PRAC	Comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la EMA, por sus siglas en inglés para Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.
RAMs	Reacciones Adversas a Medicamentos
ROR	Odds Ratio de Notificación, por sus siglas en inglés para Reporting Odds Ratio.

## Abreviaturas

Siglas	Significado
SRAMs	Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos.
TRS	Titular(es) de Registro Sanitario
UE	Unión Europea
UFV	Unidad de Farmacovigilancia
UMC	Centro de Monitoreo de Uppsala, por sus siglas en inglés para Uppsala Monitoring Centre.

## 1. Introducción

Los medicamentos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad e incluso se encuentran entre las 10 causas principales de mortalidad (Organización Mundial de la Salud, 2004). Las RAMs son definidas por la Organización Mundial de la Salud como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento, incluidos los efectos idiosincrásicos. De acuerdo al Programa Internacional de Vigilancia de Medicamentos de la Organización Mundial de la salud (WHO, por sus siglas en inglés), se ha estimado una prevalencia de RAM en la población que varía de 0.7 al 35% (World Health Organization, 2008). Por si fuera poco, en Europa se ha estimado que aproximadamente 5% de todas las admisiones hospitalarias son causadas por RAMs y se ha estimado que las RAMs causan 197, 000 muertes anualmente en toda la Unión Europea (European Comission, 2008). Así mismo, en EUA existen datos del Programa de Seguridad en la Medicación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) señalan que las RAMs son un grave problema de salud pública (Centers for Disease Control and Prevention ,2014), estimándose que:

- 700,000 visitas a urgencias y 120,000 hospitalizaciones se deben a las RAMs cada año (Budnitz, 2006)
- \$ 3.5 mil millones de dólares se erogan en gastos médicos adicionales por RAMs al año
- Al menos el 40% de los gastos ocasionados por RAMs (ambulatorios no hospitalarios) son evitables (Institute of Medicine. Committee on Identifying and Preventing Medication Errors, 2006)

En Latinoamérica, el Estudio Iberoamericano de Eventos Adversos (IBEAS) desarrollado en cinco países (México, Perú, Argentina, Costa Rica y Colombia), incluyó una muestra de 11,555 pacientes ingresados en 58 hospitales; señala que la frecuencia de RAMs fue de 11.85% y la posibilidad de prevención fue del 60% (Ministerio de Sanidad y Política Social, 2010). Finalmente, en México Herrera y su

grupo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias publica una frecuencia de 9.1% de RAMs, el 17% de los enfermos tuvieron incapacidad transitoria, 52% prolongaron su estancia hospitalaria y 26% tuvo un RAMs que contribuyó a su fallecimiento (Herrera-Kiengelher *et al.*, 2005). Es por esto que, en la práctica clínica cotidiana se debe contar con un sistema bien organizado de Farmacovigilancia para prevenir o reducir los daños a los pacientes y mejorar la salud pública, como es el caso de la realización de Estudios de Seguridad Post-Autorización (ESPA).

En el presente trabajo se describirá la normatividad que rige a los ESPA a nivel nacional (NOM-220-SSA1-2016) que establece la COFEPRIS y la normatividad a nivel internacional que establecen la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés). La EMA y la FDA tienen diferentes enfoques: la EMA tiene un enfoque en la regulación exclusiva de medicamentos humanos y animales a través de un Consejo de expertos, el cual se ha encargado de la estandarización de lineamientos y obligaciones para los 28 países que la conforman. Además, en términos de evaluación de la seguridad de los medicamentos, la EMA ha especializado en estudios de tipo observacional; por otro lado, la FDA tiene un enfoque más amplio (debido a que no solo regula medicamentos) además de ser la instancia que se encarga directamente de la autorización de medicamentos y en términos de evaluación de la seguridad de los medicamentos se inclina por la realización de ensayos pre-clínicos y clínicos, principalmente de tipo intervencional. A pesar de esto, ambas instancias tienen un objetivo en común: proteger y promover la salud humana mediante la evaluación y el seguimiento de los medicamentos. Este objetivo en común hace que también coincidan en el establecimiento y solicitud de ciertas actividades de Farmacovigilancia. Es por esto que en el presente trabajo es posible comparar la normatividad que establecen estas instancias internacionales, separándolas en tres categorías de evaluación: la regulación, el diseño y el reporte de resultados de los ESPA, permitiendo que los resultados que surjan a raíz de la comparación contribuyan a proponer oportunidades de mejora en la normatividad mexicana, específicamente en los ESPA no intervencionales que se lleven a cabo en México.

## 2. Objetivos

### Objetivo General

Realizar un análisis comparativo sobre la regulación, diseño y presentación de resultados de los Estudios de Seguridad Post-Autorización (ESPA) de medicamentos, de tipo no intervencional, mediante la revisión de las Guías Internacionales de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, contrastándolo con la normatividad mexicana con el fin de proponer mejoras para los estudios que se realicen en México como parte de las actividades adicionales de Farmacovigilancia.

### Objetivos Particulares

- Describir los antecedentes de la Farmacovigilancia mediante la revisión bibliográfica de los acontecimientos que marcaron el nacimiento de esta ciencia con el fin de destacar su importancia en la salud pública.
- Realizar una revisión del marco regulatorio de Farmacovigilancia en México mediante la búsqueda de la normatividad mexicana vigente y las guías vigentes emitidas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios con el fin de identificar los lineamientos que rigen a los ESPA de tipo no intervencional en nuestro país.
- Realizar una revisión de Guías Internacionales de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia mediante una búsqueda referencial en las plataformas de las Autoridades Sanitarias correspondientes con el fin de identificar los lineamientos que rigen a los ESPA de tipo no intervencional en Estados Unidos de América y en la Unión Europea.
- Generar un cuadro comparativo mediante la organización de la información en categorías y subcategorías de evaluación para resaltar oportunidades de mejora y las fortalezas de la regulación,

diseño y presentación de resultados propuestos por la EMA, FDA y COFEPRIS.

- Proponer recomendaciones a la actual Guía de Farmacovigilancia en Investigación clínica publicada por COFEPRIS, enfocándose únicamente en la regulación, diseño y presentación de resultados de los ESPA no intervencionales, con el fin de mejorar la presentación y el contenido de los reportes de resultados de ESPA de tipo no intervencional que se realizan en nuestro país.

### 3. Generalidades

Para comprender que es un Estudio de Seguridad Post-Autorización y entender como contribuyen a la seguridad de un medicamento y a la salud pública en general, es necesario recordar las fases de desarrollo de un medicamento.

#### Fases de desarrollo de un medicamento

El desarrollo de un medicamento es idealmente un procedimiento lógico en secuencia, en donde la información de pequeños estudios tempranos es utilizada para respaldar y planear otros estudios más grandes y definitivos. Para desarrollar nuevos medicamentos, es esencial identificar las características del medicamento en investigación en las primeras etapas del desarrollo y planear un adecuado desarrollo basado en su perfil farmacológico. El desarrollo clínico de un medicamento se describe normalmente en cuatro fases temporales (Figura 1):

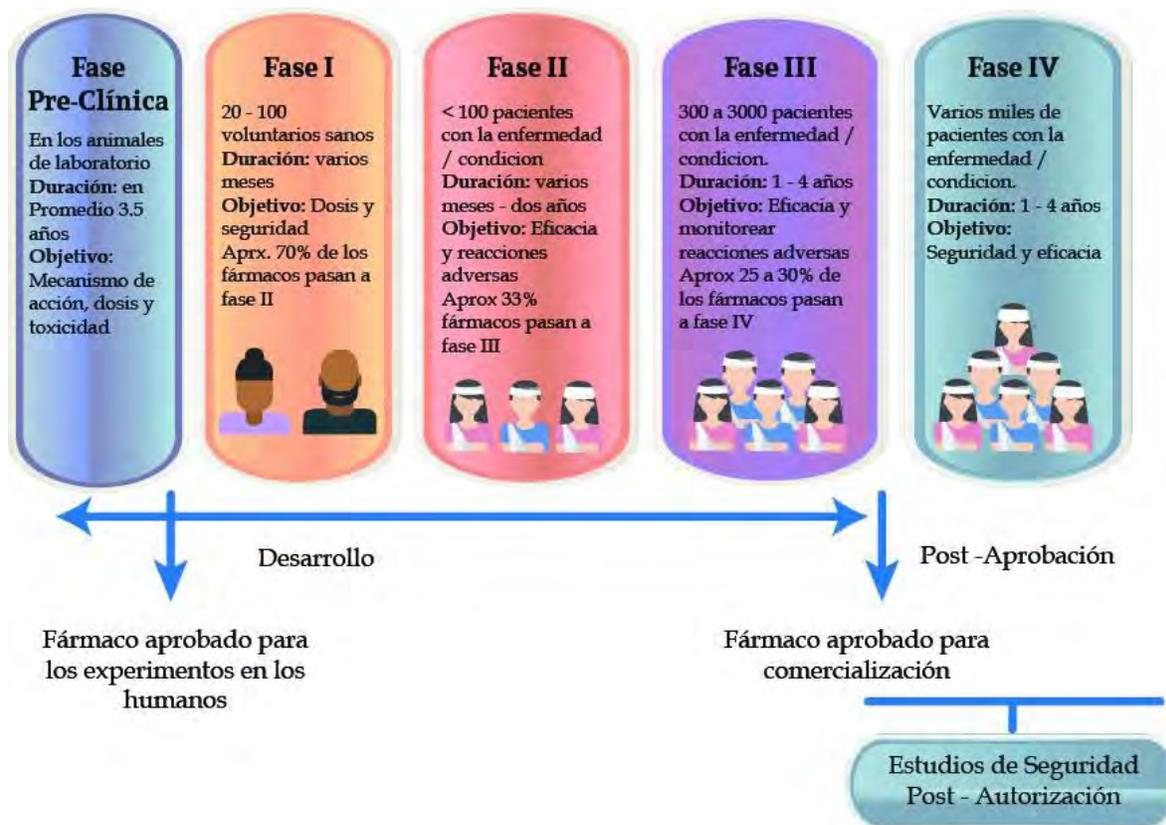


Figura 1 Etapas de desarrollo de un medicamento. (Nota: Elaboración propia.)

## I. Fase I (Tipo más frecuente de estudio: Farmacología humana)

Comienza con la administración inicial de un nuevo medicamento en investigación en humanos (European Medicines Agency, 2006). En la Fase I el tamaño de muestra varía entre los 20 y 80 participantes que son voluntarios sanos (Mendoza, 2008).

A pesar de que los estudios de farmacología humana son comúnmente identificados con Fase I, también pueden ser indicados en otros puntos de las fases de desarrollo de un medicamento. Los estudios en esta fase normalmente no tienen objetivos terapéuticos y pueden ser conducidos en sujetos voluntarios sanos o en cierto tipo de pacientes. Los medicamentos con algún potencial de toxicidad son normalmente estudiados en pacientes. Los estudios en esta fase pueden ser abiertos, estudios básicos o pueden usar aleatorización y ciego, para mejorar la validez de los resultados.

Los estudios conducidos en la Fase I, normalmente involucran uno o la combinación de los siguientes aspectos:

- a. Estimación de la seguridad y tolerabilidad inicial: la administración inicial y subsecuente en humanos de un nuevo medicamento en investigación normalmente tiene como propósito determinar la tolerabilidad de un rango de dosis esperado que será utilizado para estudios clínicos posteriores y determinar la naturaleza de las Reacciones Adversas esperadas. Estos estudios normalmente incluyen administración tanto de dosis única como dosis múltiples.
- b. Farmacocinética: la caracterización de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación continúa a lo largo del plan de desarrollo. La caracterización preliminar es un objetivo importante de la Fase I. La farmacocinética puede ser evaluada en estudios independientes o como parte de los estudios de eficacia, seguridad y tolerancia. Algunos estudios son conducidos en fases posteriores para dar respuesta a preguntas más especializadas o para estudiar interacciones farmacológicas potenciales.

- c. Evaluación de la Farmacodinamia: dependiendo del medicamento y el parámetro a estudiar, los estudios de farmacodinamia y los estudios que relacionan los niveles del medicamento en sangre con la respuesta (estudios de farmacocinética/farmacodinamia) pueden ser conducidos en sujetos voluntarios sanos o en pacientes con la enfermedad a tratar. En pacientes, si es una medida apropiada, los datos de la farmacodinamia puede proveer estimaciones tempranas de la actividad y la eficacia potencial y pueden servir como guía en la dosis y régimen de dosis en estudios posteriores.
- d. Medida temprana de la actividad del medicamento: los estudios preliminares de la actividad o los beneficios terapéuticos potenciales pueden ser conducidos en Fase I como un objetivo secundario.

## II. Fase II (Tipo más frecuente de estudio: Exploración de la terapéutica)

La Fase II es normalmente considerada a partir de que se inician estudios cuyo objetivo primario es la exploración de la eficacia terapéutica en pacientes (European Medicines Agency, 2006). En la Fase II, los grupos de estudio son más grandes y varían entre 20 y 300 sujetos (Mendoza, 2008).

Los estudios iniciales de exploración a la terapéutica pueden usar una gran variedad de diseños de estudio, incluyendo controles concurrentes y comparaciones con estatus de referencia. Normalmente estos estudios de Fase II son conducidos en un grupo de pacientes que son seleccionados por criterios relativamente estrictos, lo que conlleva a una población relativamente homogénea y que es monitoreada cuidadosamente.

Un objetivo importante de esta fase es determinar la dosis y el régimen para los estudios de fase III. Estudios tempranos en esta fase normalmente utilizan diseños de escalamiento de dosis para dar un estimado de la dosis respuesta y que esta puede ser confirmada por estudios posteriores.

Algunos de los objetivos adicionales de estos estudios pueden incluir la evaluación de parámetros potenciales, regímenes terapéuticos (incluyendo medicamentos concomitantes) y poblaciones blanco (por ejemplo, enfermedad leve contra

enfermedad severa). Estos objetivos pueden servir como análisis exploratorios, examinando subgrupos de datos y mediante la inclusión de múltiples parámetros en los ensayos.

### III. Fase III (Tipo más frecuente de estudio: Confirmación de la terapéutica)

La Fase III es normalmente considerada a partir de que se inician estudios cuyo objetivo primario es demostrar o confirmar el beneficio terapéutico (European Medicines Agency, 2006). En la fase III, el diseño de los estudios clínicos involucra una aleatorización de los sujetos y medicamento en investigación y las muestras van desde 300 a 3000 pacientes (Mendoza, 2008).

Estos estudios están diseñados para confirmar la evidencia preliminar acumulada en la Fase II acerca de que el medicamento es seguro y efectivo para su uso en la indicación y población deseada. Estos estudios son diseñados para proveer una base adecuada para la aprobación de comercialización. Además, estos estudios también pueden proveer de más información que explore la relación dosis-respuesta o explorar el uso del medicamento en poblaciones más amplias, en diferentes estadios de la enfermedad o en combinación con otros medicamentos.

### IV. Fase IV (Variedad de estudios: Uso terapéutico)

La Fase IV comienza después de la autorización para fines de comercialización del medicamento. Los estudios de uso terapéutico van más allá de la demostración de la seguridad, eficacia y dosis del medicamento (European Medicines Agency, 2006). En esta fase se estudia una gran diversidad de poblaciones con una gran variabilidad biológica, lo cual a largo plazo proporciona información real del comportamiento del medicamento (Mendoza, 2008).

Los estudios de Fase IV son todos los estudios (que no sean encuestas de rutina) realizadas después de la aprobación del medicamento y que estén relacionados con la indicación para el que fue aprobado el medicamento. Estos son estudios que no fueron considerados necesarios para la aprobación, pero que a menudo son importantes para optimizar el uso del medicamento. Estos pueden ser de

cualquier tipo, pero deben tener objetivos científicos válidos. Algunos de los estudios conducidos más comunes incluyen interacciones farmacológicas adicionales, estudios de dosis-respuesta o estudios de seguridad y estudios designados a evidenciar el uso bajo la indicación aprobada tales como estudios de mortalidad/morbilidad o estudios epidemiológicos (European Medicines Agency, 2006), dentro de esta clasificación se encuentran los ESPA (Figura 1).

## Estudios de Seguridad Post- Autorización

Los ESPA, como su nombre lo indica, son estudios que se realización en la etapa Post-Aprobación de un medicamento (Fase IV). Cabe destacar que no todos los estudios Fase IV son ESPA, pero todos los ESPA son estudios de fase IV (Suvarna, 2010).

Los ESPA son estudios relacionados a medicamento que ya ha sido autorizado para fines de comercialización y son importantes debido a que durante el proceso de investigación pre-clínica y clínica que se realiza previamente a la autorización y comercialización de un medicamento se enfoca a la evaluación cualitativa y cuantitativa lo siguiente:

- 1) La calidad del medicamento.
- 2) Los efectos terapéuticos de un fármaco en sujetos y situaciones controladas.
- 3) La seguridad para los propósitos que fue desarrollado el medicamento (World Health Organization, 2002).

Mientras que los primeros dos criterios deben ser cumplidos estrictamente antes que se de cualquier consideración para la aprobación de un medicamento, con el criterio de seguridad se es menos certero. Y es que, a pesar de que las Reacciones Adversas de los Medicamentos en desarrollo se investigan desde un inicio, la información de seguridad no es absoluta y se encuentra inevitablemente incompleta. Por lo tanto, una vez que el fármaco ha salido al mercado y es utilizado por la población, es bien sabido que en estas etapas pre-clínica y clínica no se pueden identificar en su totalidad las Reacciones Adversas. Algunos de los factores que contribuyen a lo antes mencionado son:

- Las pruebas de seguridad en animales no son lo suficientemente predictivas para la seguridad en seres humanos.
- Los pacientes de ensayos clínicos se seleccionan con base a ciertas características (edad, sin enfermedades concomitantes, dieta, etc).

- El número de pacientes de ensayos clínicos es relativamente pequeño, lo que resulta insuficiente para detectar Reacciones Adversas poco frecuentes.
- En la práctica médica habitual existen pacientes polimedicados lo que permite la identificación y estudio de interacciones farmacológicas.
- En la práctica médica habitual puede evaluarse la contribución de ingredientes no activos (excipientes) a la aparición de Reacciones Adversas.
- En la práctica médica habitual la duración del tratamiento es mayor.
- En la práctica médica habitual se tratan poblaciones especiales tales como niños, ancianos o mujeres embarazadas (Borja Villegas & Souto Pais, 2006)

Por lo anterior, los ESPA son estudios que son realizados el fin de identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo en la seguridad, confirmando el perfil de seguridad de un medicamento o para medir la efectividad de las medidas para el manejo de riesgos. Teniendo en cuenta esto, no es de sorprenderse que los ESPA formen parte importante de los sistemas de Farmacovigilancia y sean solicitados por las autoridades regulatorias de cada país para contribuir a la salud pública y a mejorar la información de seguridad que se tiene de un medicamento que ya está siendo comercializado.

Con el fin de entender cómo los ESPA forman parte de la Farmacovigilancia y cómo son solicitados, regulados y conducidos, es necesario entender la definición y los objetivos de la Farmacovigilancia, así como su origen a nivel mundial y en nuestro país.

## Farmacovigilancia: definición y objetivos

La Farmacovigilancia (FV) es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos. La Farmacovigilancia tiene los siguientes objetivos:

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos e intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de medicamentos
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizar los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz.
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de Farmacovigilancia, y su efectiva comunicación al público.

La FV una tarea internacional en todo el sentido de la palabra, sustentada con el compromiso y la participación de profesionales de todo el mundo para la detección oportuna de los riesgos asociados con medicamentos y la prevención de RAMs, además de desempeñar un papel importante en la toma de decisiones en farmacoterapia, en los aspectos individual, regional, nacional e internacional (World Health Organization, 2000).

En nuestro país la NOM-220-SSA1-2016 considera a la FV como una más de las actividades de la salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos. Por lo tanto, es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes relacionados con los medicamentos y vacunas: integrantes del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones que realicen investigación en seres humanos, titulares del

registro sanitario, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, incluyendo vacunas, que se utilicen en el tratamiento de seres humanos.

### Antecedentes a nivel mundial

Existen diversos hechos documentados que forman parte de la historia de la FV. El hecho de que los productos medicinales pudieran causar efectos no deseados y que representaran un riesgo al consumirlos se conoce desde la medicina adventista. La Ayurveda, la ciencia de la medicina hindú establecía que el veneno se convierte en medicina cuando se usa en pequeñas dosis. En la medicina moderna, los problemas de seguridad de los medicamentos también fueron percibidos desde hace mucho tiempo, sin embargo, su consecuencia regulatoria realmente se evidencia en el siglo XX.

Dentro de hechos marcan el inicio de la percepción sobre la asociación causal entre el uso de medicamentos y la aparición de Reacciones Adversas, se remonta a 1847 cuando el agente anestésico, cloroformo, fue introducido en la práctica clínica, como una alternativa al éter debido a que producía menos náuseas y vómitos. Posteriormente en Inglaterra se desarrolló el precursor a un sistema de reporte de Sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos (SRAMs) mediante el establecimiento de una comisión de médicos con el fin de reportar muertes relacionadas a la anestesia. Los hallazgos de esta comisión fueron publicados en la revista *The Lancet* en 1893 (Routledge, 1998).

Otro hecho que contribuyó a la creación de la FV ocurrió en 1937 con la muerte de 107 personas en Estados Unidos debido al uso del dietilenglicol como solvente para la sulfanilamida (Geiling & Cannon, 1938). La sulfonamida era el tratamiento de elección contra infecciones estreptocócicas y había sido ampliamente prescrita por su efecto "curativo" y seguridad en presentación de comprimidos y en polvo. Al surgir la demanda del medicamento en forma líquida para facilitar su uso en niños (elixir de sulfanilamida) el químico Harold Watkins de la Compañía S.E. Massengill realizó experimentos y encontró que la sulfanilamida se disolvía en dietilenglicol. No se realizaron estudios farmacológicos y de toxicidad en la nueva preparación. El laboratorio de control de calidad de la compañía únicamente

probó la mezcla para sabor, apariencia y fragancia, encontrándola "satisfactoria". Inmediatamente la compañía empacó cierta cantidad del elixir y mandó 633 envíos a todo el país. Si bien es cierto, en 1937 la ley para alimentos y medicamentos no requería de la ejecución de estudios de seguridad para los medicamentos nuevos. Vender medicamentos tóxicos era, indudablemente, malo para el negocio y podría dañar la reputación de la firma, pero no era ilegal (Ballentine, 1981). La muerte de 107 personas, en su mayoría niños, permitió evidenciar como las deficiencias de la ley contribuyeron a este desastre y marcó la necesidad de mejorar la ley regulatoria de los medicamentos. Así mismo, este evento fue un punto crítico para que la promulgación de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938 hiciera más estrictos los controles sobre medicamentos y alimentos, mediante la inclusión de nuevas protecciones para el consumidor en contra de cosméticos y dispositivos médicos ilegales, y mejoró la capacidad del gobierno de hacer cumplir la ley (Ballentine, 1981). Veinticinco años después, esta reforma, contribuyó a que uno de los inspectores de la FDA, el Dr. Frances Oldham Kelsey, rechazara la aprobación para el uso de la talidomida en Estados Unidos por falta de información de seguridad adicional, lo cual minimizó el impacto del desastre de la talidomida a solo 17 casos en este país.

A pesar de que ya se reconocía que no todos los medicamentos eran de uso seguro, el desastre de la talidomida fue el detonante para el desarrollo de la FV. La talidomida, un fármaco elaborado por la compañía alemana Grunenthal, fue aprobado y comercializado en 46 países alrededor del mundo entre los años 1957-1961 con varias indicaciones, incluyendo el tratamiento de náuseas matutinas en mujeres embarazadas. La talidomida es un fármaco altamente teratogénico que causa la malformación "focomelia" en niños cuyas madres han usado talidomida durante el primer trimestre del embarazo. La focomelia es la ausencia de elementos óseos y musculares en el miembro superior o inferior, quedando reducido a un muñón o prominencia que se implanta a nivel del hombro o de la cintura y que asemeja las aletas de la foca. Se estima que más de 10,000 niños alrededor del mundo fueron víctimas de esta tragedia (Arora, 2012).

A raíz de este evento, más y más profesionales de la salud se interesaron por este "lado oscuro" de la terapéutica. Las autoridades sanitarias de varios países comenzaron a recolectar reportes sobre Reacciones Adversas de Medicamentos y fue así como iniciaron los programas de monitoreo. Se le solicitó a la OMS tomar un rol activo en asegurar la seguridad de los medicamentos. Fue así como la OMS fue involucrada y en 1968, en el marco del Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos, propuso la creación de un centro para la FV internacional: Centro de Monitoreo de Uppsala o UMC, por sus siglas en inglés, financiada inicialmente por el gobierno de EUA. En 1970, la Asamblea de la OMS decidió aprobar el inicio de la primera fase operativa del programa, en la que se realizaron y adoptaron métodos para procesar, registrar, almacenar y recuperar los reportes de las sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, para tal fin, se elaboró un formato de reporte, así como la terminología para codificar las Reacciones Adversas y un sistema para recopilar la información sobre los medicamentos que aparecen en los reportes de Reacciones Adversas. Es bajo estas circunstancias que se acuña el término Reacción Adversa a Medicamento (RAM): Todos aquellos efectos perjudiciales y no deseados que se presentan a las dosis empleadas en el hombre para el diagnóstico, la profilaxis, la terapéutica o la modificación de una función (OMS, 1972).

En 1978 la OMS considera la posibilidad de discontinuar el programa, sin embargo, el gobierno de Suecia ofreció asumir los costos del mismo, motivo por el que las actividades operativas se cambiaron a Uppsala, Suecia, estableciéndose así el Centro Colaborador de la OMS (UMC). Ya establecido el Programa en Suecia, se diseñó la base de datos y la metodología de detección señales. La OMS dicta las políticas y el Centro Colaborador (UMC) se encarga de la operatividad del programa. El UMC ha tenido el privilegio de desarrollar y mantener la base de datos de notificaciones de casos de la OMS, Vigibase, a nivel mundial desde 1978. Los 10 millones de notificaciones registradas en octubre del 2014 (WHO, 2014) permiten la evaluación global de las notificaciones de RAMs y la identificación de patrones de reacciones que pueden no resultar claras a partir de las notificaciones de un solo país. Hasta enero del 2016 el programa funciona en 123 países, incluyendo México, quien participa desde 1999 (OMS).

## Farmacovigilancia en México

En los Estados Unidos Mexicanos (EUM), el programa de notificación voluntaria de Reacciones Adversas de Medicamentos inició en el año de 1989 con la notificación de los laboratorios farmacéuticos productores de medicamentos (Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios, 2016). Unos años más tarde, en 1997, la Secretaría de Salud instituyó la FV dentro de las Reformas de Sector Salud 1995-2000, en atención a las recomendaciones que la OMS propuso en su décimosexta Asamblea (World Health Organization, 1973).

En nuestro país, el Centro Nacional de FV (CNFV), que forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR), de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), es quien tiene la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en todo el país, con la colaboración de las Autoridades de Salud de las diferentes Entidades Federativas del país (COFEPRIS, 2016). El CNFV también fue el órgano encargado del desarrollo del Programa Permanente de FV. Este programa se encargaría de recoger, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, remedios herbolarios y dispositivos médicos, con el objetivo de identificar información de nuevas Reacciones Adversas, conocer su frecuencia y prevenir los posibles daños en la población que los utiliza. Cabe destacar que dicho programa a nivel mundial ya había iniciado desde los años sesenta con el desastre de la talidomida. Sin embargo, debido a la falta de información sobre la existencia de un programa de FV en nuestro país y dado que notificar las Sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos (SRAMs) no era una actividad obligatoria (ya que esta actividad no estaba incluida en la Ley General de Salud), el Programa Permanente de FV no tuvo mucho éxito y sólo consigue iniciar con una etapa de difusión y concientización.



*Figura 2* Composición de la red del Programa Internacional de Farmacovigilancia (Tomada y adaptada de Uppsala Monitoring Centre Annual Report,2017).

Debido a esto, en 1997, para impulsar la FV, con base a las Reformas de la Ley General de Salud publicadas en el Diario Oficial de la Federación el 07 de mayo de 1997, el Reglamento de Insumos para la Salud y el Programa de Reformas al Sistema Nacional de Salud 1995-2000, el gobierno de México asumió la responsabilidad de garantizar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan y utilizan en el país en pro de la defensa de la salud de los consumidores, con fundamento legal en el artículo 58, fracción V BIS (SSA, 1987). A su vez, en el mes de julio de 1998, México se integró al Programa Internacional de FV coordinado por la OMS y su Centro Colaborador en Uppsala, Suecia (Figura 2) y en 1999 ya es considerado como miembro oficial (Secretaría de Salud, 2000). Adicionalmente, la Secretaría de Salud instituyó la Farmacovigilancia dentro de las Reformas de Sector Salud 1995-2000, y consecuentemente la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia, el cual se convertiría en el encargado de recibir información de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los integrantes de la Farmacovigilancia en el país, así como la evaluación, el análisis y la retroalimentación de la información.

### 3.1. Marco regulatorio en México

La Secretaría de Salud es la autoridad competente que, conforme a lo establecido en la Ley General de Salud, emite la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, la cual marca las regulaciones técnicas de observancia obligatoria para la Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en nuestro país.

La FV en los EUM es obligatoria para las instituciones y organismos del Sistema Nacional de Salud, Centros de Investigación Clínica, titulares del registro sanitario (Industria Farmacéutica), distribuidores y comercializadores, lo cual se encuentra fundamentado en el siguiente marco legal que se muestra en la Figura 3:

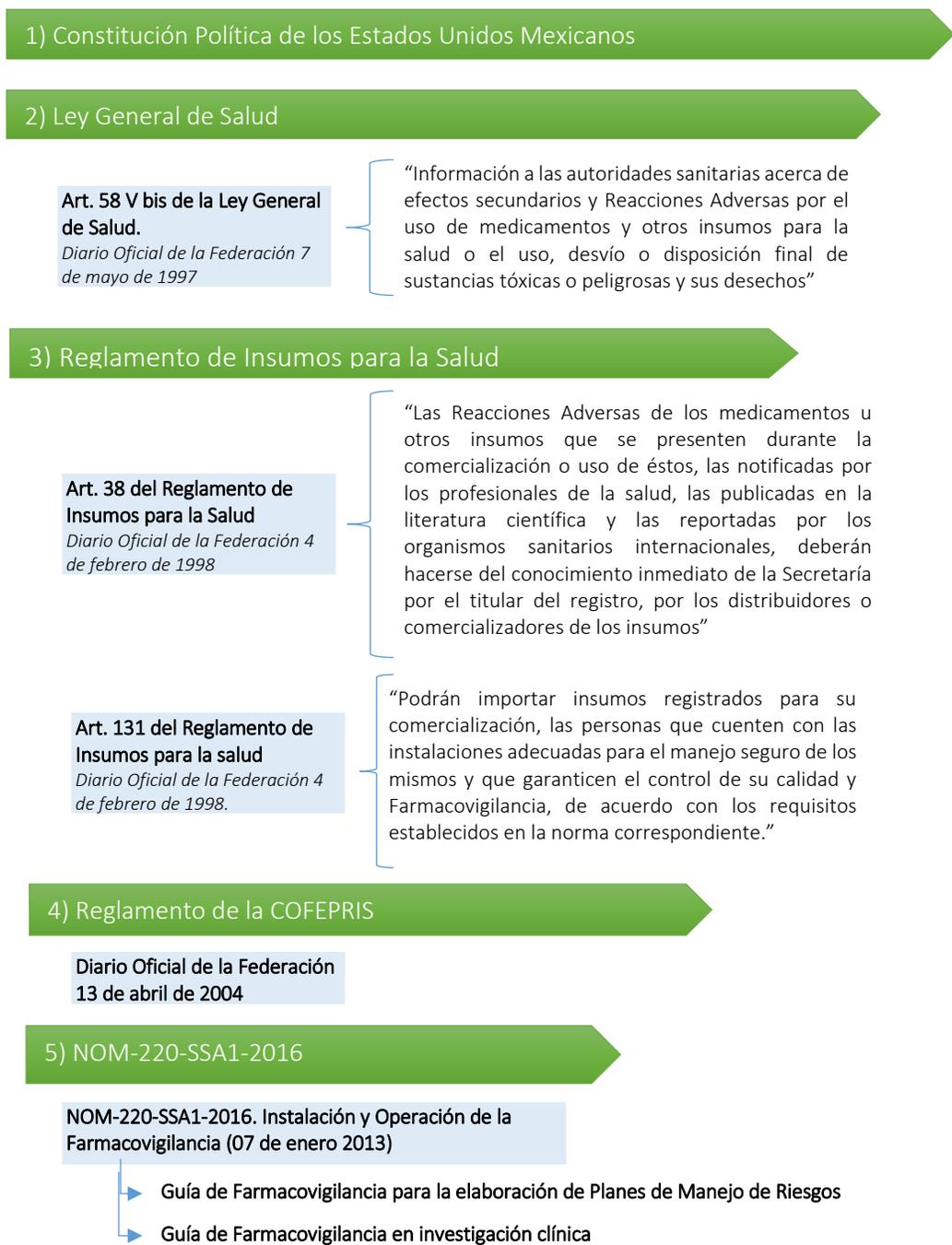


Figura 3 Marco jurídico que rige las actividades del Centro Nacional de Farmacovigilancia. (Nota: Elaboración propia.)

### 3.2. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

El 5 de julio de 2001, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el "Decreto de Creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)" que estableció la organización y funcionamiento de un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, 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. Este nuevo órgano se integró por las Direcciones Generales de Medicamentos y Tecnologías para la Salud, Control Sanitario de Productos y Servicios, Salud Ambiental, el Laboratorio Nacional de Salud Pública y a la Dirección de Control Sanitario de la Publicidad (Figura 4).



Figura 4 Regulación y fomento sanitario de la COFEPRIS (Tomada y adaptada de: <http://bit.ly/2rInbWU> ).

### 3.3. Comisiones

La COFEPRIS cuenta con las siguientes unidades administrativas para su organización y funcionamiento:

- Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos;
- Comisión de Fomento Sanitario;
- Comisión de Autorización Sanitaria;
- Comisión de Operación Sanitaria;
- Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura;
- Coordinación General del Sistema Federal Sanitario;
- Coordinación General Jurídica y Consultiva, y
- Secretaría General.

Para efectos del presente trabajo, se enfocará únicamente en la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos.

### 3.4. Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos

Dentro de todas las atribuciones de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos se destacan las siguientes:

- Identificar y evaluar los riesgos a la salud, proponer alternativas para su manejo y emitir las medidas de prevención y de control de índole regulatorio y no regulatorio, en los términos de las disposiciones aplicables, así como evaluar el impacto de las mismas que aplique y promueva la Comisión Federal;
- Establecer los métodos, parámetros y criterios para determinar la exposición a riesgos sanitarios de los diversos grupos poblacionales, y apoyar a la Comisión de Fomento Sanitario en la determinación de las oportunidades para reducir la exposición a los riesgos sanitarios en los grupos poblacionales vulnerables y para proponer su protección específica;
- Conducir los instrumentos programáticos en materia del programa permanente de Farmacovigilancia, con el fin de reforzar la vigilancia y verificación en este rubro competencia de la Comisión Federal.

Además, esta comisión está compuesta por diversas direcciones para su funcionamiento, en donde destaca la Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia.

### 3.5. Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia

El 23 de marzo de 2012 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el “Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se delegan las facultades que se señalan, en los órganos administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios” a efecto de delegar en la Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos de la Comisión Federal, la facultad de operar el Centro Nacional de Farmacovigilancia, de conformidad con lo establecido en las normas oficiales mexicanas correspondientes y demás disposiciones jurídicas aplicables; así como emitir sus Reglas Internas de Funcionamiento (Figura 5).



*Figura 5* Jerarquía de la Comisión y Dirección que rigen al CNFV. *Nota:* Elaboración propia

Es así como el objetivo de esta dirección es apoyar en la optimización de la terapéutica y al uso racional de medicamentos, así como a la calidad en la prescripción en México, acrecentando y ejerciendo la FV en el país, involucrando

a todos los sectores relacionados, así como establecer especificaciones técnicas que permitan brindar a la población medicamentos para la salud de calidad y seguridad comprobadas. Dentro de sus funciones, para efectos del presente trabajo, se destacan las siguientes:

- Difundir entre las autoridades sanitarias competentes, los resultados del análisis y evaluación de las Reacciones Adversas que requieren una respuesta inmediata de naturaleza regulatoria.
- Emitir a los profesionales de la salud, mediante los medios de comunicación que se consideren más convenientes, la información analizada y evaluada, relacionada con Reacciones Adversas y efectos nocivos a la salud.
- Promover la realización de estudios farmacoepidemiológicos sobre medicamentos, vacunas y dispositivos médicos; así como establecer sustancias farmacéuticas de referencia, que sirvan como patrón de comparación durante la evaluación de la calidad de los medicamentos.
- Establecer los lineamientos para la operación del Programa Permanente de FV para lograr una optimización de la terapéutica y uso racional de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos.
- Coordinar la operación del Comité Técnico-Científico para realizar las recomendaciones y actividades pertinentes, acerca de posibles sospechas de Reacciones Adversas a los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, solicitadas a los Centros Institucionales y Estatales de Farmacovigilancia.
- Evaluar las notificaciones recopiladas respecto a sospechas de Reacciones Adversas que se presentan con el uso de los medicamentos en el país para generar estadísticas nacionales y disminuir riesgos a la salud (Secretaría de Salud, 2012).

## Centro Nacional de Farmacovigilancia

Tras la creación de la COFEPRIS en el 2001, se estableció la figura del Centro Nacional de Farmacovigilancia. El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) actúa como centro de referencia en materia de FV en el país y es el que recibe información de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos para su evaluación, el análisis y la retroalimentación de la información (Figura 6).

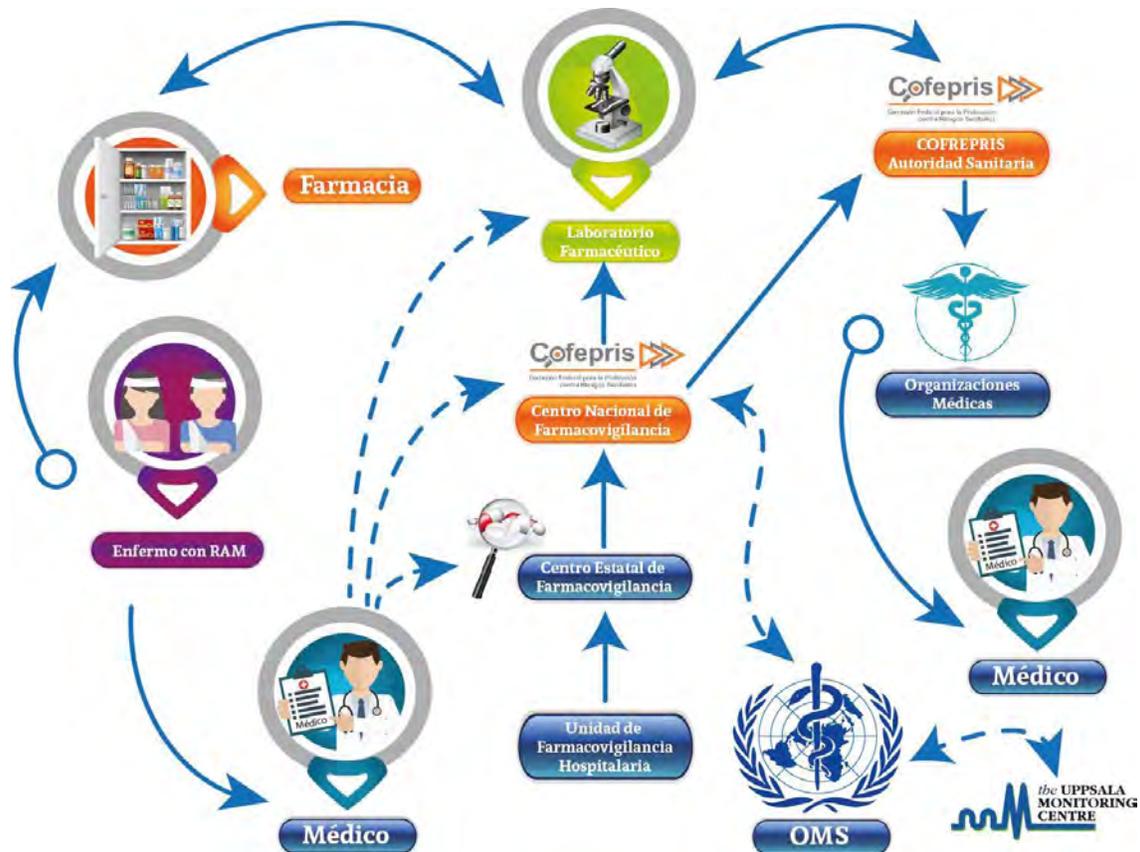


Figura 6 Flujo de Información en el proceso de Farmacovigilancia en México. (Tomada y adaptada de: <https://bit.ly/2uEnRfD> )

Además, el CNFV es encargado de emitir las políticas y lineamientos para la operación de la FV en el territorio nacional, conforme la normativa aplicable.

## NOM-220-SSA1-2016: Instalación y Operación de la Farmacovigilancia

La NOM-220-SSA1 establece los lineamientos para la instalación y operación de la Farmacovigilancia en el territorio nacional. Esta Norma Oficial Mexicana nace en el 2002 y tuvo su segunda edición en el 2012, actualmente existe una tercera edición de NOM-220-SSA1-2012 a NOM-220-SSA1-2016, la cual fue aprobada y publicada en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 19 de julio del 2017 y entrará en vigencia a los 180 días naturales posteriores al de su publicación en el DOF, es decir el 19 de enero del 2018. Esta NOM-220-SSA1-2016 consideró el tomar como referencia las mejores prácticas y estándares en FV a nivel mundial, con enfoque especial en la legislación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) trabajando arduamente en su adecuación al escenario local (Asociación Mexicana de Farmacovigilancia, 2017).

En el presente trabajo se empleará como base la NOM-220-SSA1-2016 ya que en esta versión se encuentran cambios importantes que próximamente entrarán en vigor, de los cuales únicamente se explicarán las generalidades (tales como el campo de aplicación y participantes de la FV) y se detallarán los cambios relacionados a Planes de Manejo de Riesgos (PMR) y Estudios de Seguridad Post-Autorización de tipo no intervencional.

La Norma Oficial Mexicana la NOM-220-SSA1-2016 El campo de aplicación de la NOM-220-SSA1-2016 se establece como de observancia obligatoria en el territorio nacional para las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal y local, así como para las personas físicas o morales de los sectores social y privado, que formen parte del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos donde se realiza investigación para la salud, así como para los titulares de los registros sanitarios o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de medicamentos y vacunas.

En ella también se establece que para llevar a cabo la Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México es necesaria una estructura que permita hacer frente a las necesidades y demandas de salud pública y se establece que en México la FV está conformada por los siguientes integrantes:

- CNFV
- Centro Estatal de Farmacovigilancia (CEFV): instancia designada por la Secretaría de Salud Estatal y de la Ciudad de México para participar en la ejecución de las actividades de Farmacovigilancia, en apego a esta Norma y a la normativa aplicable, de manera coordinada con el Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Centro Institucional Coordinador de Farmacovigilancia (CICFV): instancia encargada de coordinar a las diversas Unidades de Farmacovigilancia de una institución.
- UFV: entidad dedicada a la implementación y desarrollo de actividades de FV.
- Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV): unidad de FV de una institución del Sistema Nacional de Salud que participa en la ejecución de las actividades de FV.
- Sistema Nacional de Salud.
  - Público.
  - Social.
  - Privado.
- Instituciones o establecimientos donde se realice investigación para la salud.
- Distribuidores/comercializadores (puntos de venta).
- Profesionales de la salud.
- Pacientes/consumidores
- Titulares de Registro Sanitario o sus representantes legales: persona física o moral que detenta el registro sanitario otorgado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para un medicamento/vacuna, el cual cumple con el artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud y demás normativa aplicable.

Para efectos del presente trabajo, se detallarán las actividades y obligaciones del Titular de Registro Sanitario (TRS) o su representante legal en México.

### 3.6. Actividades de Farmacovigilancia para los Titulares del Registro Sanitario

Conforme a la NOM-220-SSA1-2016 los titulares de los Registros Sanitarios o sus representantes legales en México son responsables de:

1. Contar con un responsable de FV.
2. Mantener actualizado ante el CEFV o CICFV al que la unidad pertenezca, con copia al CNFV, la identidad del responsable de FV. Las unidades que no pertenezcan a un CEFV ni a un CICFV, deberán mantener actualizada la identidad del responsable de FV directamente al CNFV. El responsable de FV será el único interlocutor válido en términos de FV.
3. Elaborar y cumplir con un manual que contenga los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) que garanticen el desempeño de las acciones descritas en esta Norma, con apego a las Guías de FV acorde a cada proceso y actividad desarrollada, publicadas por el CNFV.
4. Llevar a cabo la recepción y registro de los reportes de casos individuales de SRAMs, Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs), Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) y Evento Adversos (EAs) que se presenten en su ámbito hasta completar el envío de la notificación con apego en lo descrito en el punto 8.1, de la presente Norma.
5. Fomentar la notificación de SRAMs, RAMs, ESAVI, EAs o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas haciendo énfasis en garantizar la calidad de la información requerida para notificar.
6. Salvaguardar la información confidencial de los pacientes/informantes y notificadores, de conformidad con las disposiciones aplicables en materia de transparencia, acceso a la información y protección de datos personales.
7. Elaborar e implementar un programa de capacitación, difusión y fomento de reporte de casos de FV.
8. Participar coordinadamente con el CNFV en apego a las disposiciones aplicables.

9. De conformidad con el Cuadro General de Clasificación Archivística y Catálogo de Disposición Documental de la Secretaría de Salud conservar la información relacionada con las actividades de FV correspondientes por un periodo mínimo de 6 años contados a partir de su elaboración.
10. Notificar al CNFV de toda SRAMs, EAs, RAMs, ESAVI y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.
11. Realizar conforme a la NOM-220-SSA1-2016, auditorías internas y permitir la realización de supervisiones por parte de la Comisión de Operación Sanitaria de la COFEPRIS. Se deberá documentar dicho proceso.

Además de ser responsables de lo antes mencionado, la NOM-220-SSA1-2016 establece que el TRS o su representante legal en México llevarán a cabo las siguientes acciones:

- Dar respuesta a los requerimientos de información, en materia de seguridad de medicamentos y vacunas, provenientes de la autoridad sanitaria.
- Actualizar la Información para Prescribir Amplia (PPA) cada vez que existan cambios en las siguientes especificaciones: indicación terapéutica, Reacciones Adversas, interacciones, precauciones y contraindicaciones y cualquier otra sección que afecte el perfil de seguridad de los medicamentos y vacunas o aquellas secciones de la IPPA requeridas por la autoridad.
- Mantener informado al CNFV con la última versión autorizada de la IPPA.
- Dar aviso al CNFV de cualquier cesión de derechos de registro sanitario.
- Dar aviso al CNFV de los protocolos de estudios clínicos autorizados por CAS.
- Dar aviso al CNFV de la cancelación, suspensión, discontinuación y/o reanudación (incluyendo las razones de la misma) de todos los estudios clínicos patrocinados por éste y que cuenten con al menos un centro de investigación en México.
- Informar al CNFV sobre las alertas de seguridad nacionales o internacionales de productos comercializados o en proceso de solicitud de registro sanitario.
- Elaborar y enviar al CNFV el perfil de seguridad de medicamentos y vacunas (cuando se requiera), para la verificación de éste.

- Elaborar y enviar al CNFV los Reportes Periódicos de Seguridad (RPS): El RPS es un documento que provee una evaluación del balance beneficio/riesgo de un medicamento/vacuna y que es sometido por el TRS o su representante legal en México al CNFV en periodos definidos posterior a la autorización del registro sanitario o comercialización del producto.
- Elaborar y enviar al CNFV el reporte de seguridad en estudios clínicos.
- Elaborar y enviar un Plan de Manejo de Riesgos (PMR) al CNFV, para su aprobación y asignación de la codificación, y posteriormente realizarlos.

### 3.7. Plan de Manejo de Riesgos (PMR)

Como antecedente, los PMR tienen su nacimiento entre los años 1980 – 1990. El primer PMR elaborado e implementado por Roche para el medicamento isotretinoína (Accutane®). La isotretinoína es un fármaco derivado de la vitamina A (retinoide), que administrado vía oral tiene propiedades queratolíticas, antiinflamatorias, antiseborreicas y antibacterianas, ampliamente usado para el tratamiento del acné nodular (Fernández, 2013).

Desde 1953 se habían estudiado los efectos teratogénicos y malformaciones al nacimiento en animales debido a grandes cantidades de vitamina A (Cohlan, 1953) e incluso la FDA reconocía a la isotretinoína como teratógeno antes de que fuera comercializado en 1982. La FDA entonces estableció una evidencia positiva para la aparición de malformaciones congénitas en animales y humanos, así como la existencia de un riesgo fetal humano basándose en estos datos de Reacciones Adversas provenientes de la experiencia en investigación o durante la comercialización del medicamento. Lo anterior permitió determinar que los riesgos que involucran el uso de este medicamento en mujeres embarazadas sobrepasan los beneficios.

Es por esto que el Laboratorio Roche introdujo el concepto de un Programa de Minimización de Riesgo y en colaboración con otras agencias implementaron el “Programa de Prevención de Embarazo (PPE): un Programa de Manejo de Riesgo para reducir los embarazos durante el tratamiento con Accutane® (Isotretionina)”

tras la Reunión del Comité de Asesoría para medicamentos dermatológicos. El programa contaba con los siguientes elementos para la minimización de riesgos:

- Leyendas de advertencia en la caja del medicamento.
- Consentimiento informado para las pacientes.
- Kit del Programa de Prevención de Embarazo (PPE) para mujeres con Accutane® (Isotretionina):
  - Para pacientes: brochures con información, consentimiento informado, cuadernillo con métodos anticonceptivos e programa de referencia para el paciente (ofrecido por Roche para pagar la asesoramiento anticonceptivo y prueba de embarazo para la paciente que esté considerando el tratamiento con Accutane®).
  - Para el médico: materiales para la asesoría en embarazo, lista de verificación del paciente, una guía para el consentimiento, autoevaluación del paciente y consentimiento para el seguimiento.

Este PPE fue el primer PMR introducido por una compañía farmacéutica y tenía como objetivo asegurar que las prescripciones fueran dadas a las mujeres con acné nodular recalcitrante severo que cumplieran con los requerimientos anticonceptivos necesarios, con el fin de evitar el embarazo durante la terapia completa con Accutane® (Isotretionina) (Roche, 2017).

La EMA define a un PMR como un documento dinámico y una herramienta para la gestión de riesgos, que debe ser actualizado durante el ciclo de vida de un medicamento o vacuna. Esta actualización constante puede abarcar la adición de medidas de seguridad, pero también, conforme el perfil de seguridad es caracterizado, la eliminación o re-clasificación de medidas de seguridad (European Medicines Agency, 2011).

En nuestro país, la NOM-220-SSA1-2016 define a un PMR como un documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos.

En nuestro país, anteriormente la NOM-220-SSA1-2012 establecía que el TRS debía elaborar un PMR cuando:

1. Se registren como moléculas nuevas en el país cuando así se acuerde en la reunión con el Comité de Moléculas Nuevas (CMN).
2. Se ha identificado un riesgo potencial.
3. A solicitud de la autoridad sanitaria con base en la justificación técnica correspondiente.
4. En productos biotecnológicos (innovadores y biocomparables), biológicos y huérfanos.

Ahora, con la actualización a la NOM-220-SSA1-2016, se han ampliado y adecuado los requerimientos de la elaboración de un PMR para fomentar la vigilancia de los medicamentos; y se establece que el TRS deberá elaborar un PMR cuando:

1. Se registre un medicamento o vacuna en el país.
2. Se solicite la prórroga de registro sanitario de un medicamento o vacuna en el país (aplica para los medicamentos y vacunas que previo a la prórroga no hayan presentado un PMR).
3. Se solicite la prórroga de registro sanitario de un medicamento o vacuna en el país del cual exista evidencia de una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio riesgo.
4. Para los medicamentos huérfanos (medicamentos desarrollados para tratar una condición médica rara, que su prevalencia sea de menos de 200,000 personas en Estados Unidos o no más de 5 en 10,000 habitantes en la Unión Europea y México (Toumi, 2017) (Diario Oficial de la Federación, 1983)).
5. La autoridad sanitaria lo solicite con base en una preocupación de seguridad o asunto de seguridad.
6. El TRS o su representante legal haya identificado una preocupación de seguridad o asunto de seguridad que lo requiera.
7. Existan cambios en el registro sanitario que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración.

Tanto en la NOM-220-SSA1-2012 como en su actualización del 2016, se han propuesto guías para la elaboración de PMR. Actualmente uno de los cambios más importantes que sufren los PMR en México es el contenido y alcance de los PMR. Al elaborar o actualizar un PMR se debe de tomar en cuenta que en esta NOM-220-SSA1-2016 los medicamentos y vacunas son estratificados en 3 categorías de PMR (Figura 7), clasificados con base en sus antecedentes regulatorios internacionales, en el tiempo de comercialización y en el balance beneficio/riesgo de los mismos.

### Categoría I

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

### Categoría II

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

### Categoría III

1. Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos que no cuenten con un registro sanitario emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable.
2. Medicamentos Huérfanos que no cuenten con un registro sanitario/reconocimiento de huérfano emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable.
3. Medicamentos y vacunas comercializados en México en donde exista evidencia de un riesgo a nivel nacional o internacional que potencialmente pueda superar al beneficio.

*Figura 7* Categorías de un PMR conforme a la NOM-220-SSA1-2016. (Nota: Elaboración propia.)

Estas categorías no implican una diferencia en términos de la estructura general de los PMR, pero sí tiene impacto en las acciones del plan de FV y minimización de riesgos a realizarse como se puede observar en la Figura 8. La estructura general de un PMR y las especificaciones en el contenido de cada sección se encuentran publicados en la Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Planes de Manejo de Riesgos (PMR) emitida por COFEPRIS con apego al numeral 8.4.3 de la NOM -220-SSA1-2016.

Por otro lado, uno de los cambios relacionados a los PMR en la NOM-220-SSA1-2016 es la vigencia y renovación de los mismos. En esta actualización de la NOM se establece que cada 5 años se deberá presentar una actualización del PMR, tomando como fecha de corte la fecha de aprobación del primer PMR. También se establece que se contará con un periodo de 60 días naturales posteriores a la fecha de corte para la entrega del documento al CNFV. Adicional a esto, los reportes de las actividades adicionales (como los ESPA) se presentarán con una periodicidad anual hasta concluir el periodo programado el cual dependerá de las características y el nivel de riesgo de cada medicamento.

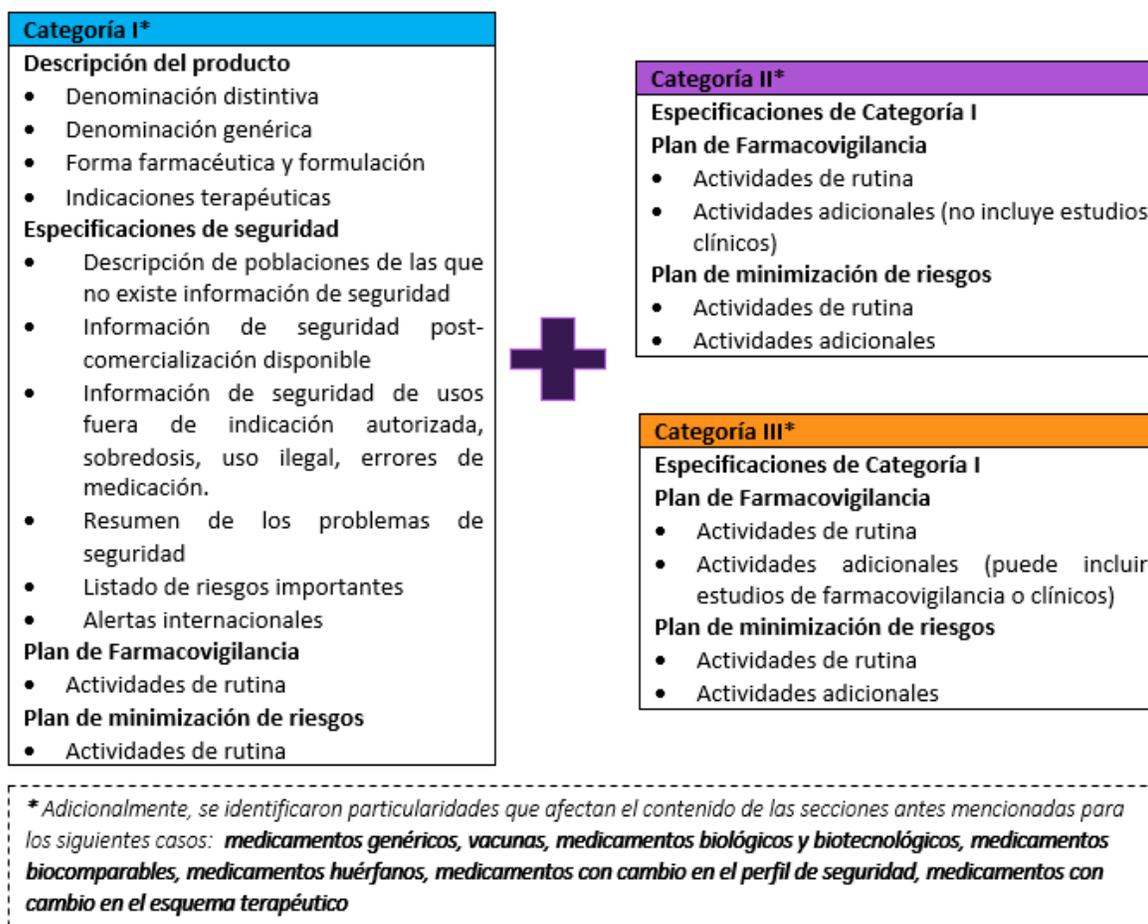


Figura 8 Estructura general de un PMR de acuerdo a la Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Planes de Manejo de Riesgos (PMR) emitida por COFEPRIS. (Tomada y adaptada de: <https://bit.ly/2rAFdrn> )

Para efectos del presente trabajo, se profundizará en la definición, estructura, alcances y ejecución del Plan de FV que forma parte de un PMR.

### 3.8. Plan de Farmacovigilancia

La EMA define al Plan de FV como un documento estructurado cuyo único fin es presentar las generalidades y discutir como el TRS planea caracterizar los problemas de seguridad mencionados en las especificaciones de seguridad, el cual surge a través de la consulta entre la autoridad competente y el TRS para la identificación de si se requieren o no actividades adicionales de FV (European Medicines Agency, 2017).

La NOM-220-SSA1-2016 define al Plan de FV como el documento que forma parte de un PMR en el que se describen las actividades de FV a realizar de acuerdo a las especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna. Estas actividades son diseñadas para monitorear, identificar y caracterizar los riesgos de los medicamentos o vacunas y deberá existir una actividad para cada preocupación de seguridad de dicho medicamento o vacuna.

Las actividades del Plan de FV se clasifican en dos: actividades de rutina y actividades adicionales.

### 3.9. Actividades de rutina

La EMA en su Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia 2017 hace referencia a estas actividades como el conjunto de actividades primarias o mínimas requeridas para todos los medicamentos como parte de sus obligaciones tal y como lo señala la autoridad regulatoria de cada país, siendo la detección de señales un elemento importante para estas actividades de rutina.

En nuestro país la NOM-220-SSA1-2016 denomina a las actividades de rutina como a todas las actividades de FV aplicables a todos los medicamentos y vacunas que se consideran necesarias para identificar, monitorear y caracterizar los riesgos de los medicamentos y vacunas. Estas actividades son de carácter obligatorio para los medicamentos tanto en la NOM-220-SSA1-2012 como en la NOM-220-SSA1-2016, sin embargo, la NOM-220-SSA1-2016 ya hace mención de las siguientes actividades como actividades de FV de rutina:

#### a) Vigilancia pasiva/ Reporte espontáneo

Este método fue desarrollado en los años sesenta tras el desastre de la Talidomida. Los sistemas de reporte espontáneo corresponden a la recepción y procesamiento de los casos de SRAMs de todos los medicamentos que se identifiquen de forma espontánea en el entorno a través de los profesionales de la salud o del paciente/usuario y que voluntariamente notifiquen ya sea directamente al laboratorio farmacéutico o a la Autoridad Regulatoria o a alguna otra organización, siendo esta la actividad de base de los sistemas nacionales de FV.

Tabla 1  
Ventajas y Desventajas de la Vigilancia pasiva/ Reporte espontáneo.

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metodología simple</li> <li>• Relativamente económico</li> <li>• Permiten la generación de una base de datos de SRAMs para su análisis.</li> <li>• Permiten la detección de SRAMs nuevas y poco frecuentes.</li> <li>• Cubre a todos los pacientes en todo momento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se desconoce el número de pacientes expuestos, lo que impide calcular incidencias.</li> <li>• No hay grupo control, lo que imposibilita hacer comparaciones.</li> <li>• Reportes susceptibles a sesgos: son más numerosos en los primeros meses después del lanzamiento del medicamento.</li> <li>• Duplicidad en los reportes.</li> <li>• Las SRAMs en realidad son manifestaciones de la enfermedad que está siendo tratada.</li> <li>• El reporte de SRAMs varía con base en la publicidad o comentarios públicos que se hagan sobre el producto.</li> <li>• El sistema depende de la voluntad de reportar SRAMs y dado que no hay una cultura extendida de la FV entre los médicos, existe un subreporte que puede ser muy significativo.</li> <li>• La información proporcionada es frecuentemente incompleta, lo que no permite identificar claramente la SRAM, su gravedad, su severidad y por consiguiente su relación causal con el medicamento sospechoso.</li> </ul>

*Nota:* información recuperada de (Arora, 2012) y (Kasliwal, 2012)

#### b) Series de casos

Este método hace referencia al conjunto de pacientes que han sido expuestos al mismo medicamento y cuyos resultados clínicos son evaluados y descritos posteriormente.

Alternativamente, una serie de casos puede ser un grupo de pacientes con un desenlace o SRAM en común, cuya historia clínica es revisada para determinar si hubo exposición previa a algún medicamento (Wong & Dimah, 2000).

#### c) Métodos sistemáticos para la evaluación de reportes espontáneos.

La detección de señales (señales de seguridad) en los sistemas de Farmacovigilancia es definido por la OMS como la información reportada en relación a una causalidad posible entre una SRAM y un medicamento, siendo esta una relación causal desconocida o documentada anteriormente de forma incompleta. También, The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

(PhRMA) define a las señales como la relación que existe entre un medicamento y un evento, que es suficientemente fuerte, usando un algoritmo predeterminado o criterios establecidos por un analista para garantizar una evaluación más profunda (Almenoff *et al.*, 2005).

Una vez que se recolecta la información de reportes de SRAMs en una base de datos, se procede a analizar dichos reportes cumulativamente para identificar señales potenciales. Actualmente existen numerosos métodos para realizar este análisis, los más utilizados comprenden en herramientas informáticas (detección automatizada de señales) que se basan en algoritmos de extracción de datos y en bioestadística (Liu *et. al.*, 2013). Algunos de los métodos más utilizados son:

- Razón de Notificación Proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR por sus siglas en inglés): Este es un método que mide la proporción de notificaciones en la base de datos que contienen una combinación particular de fármaco-SRAM, y compara esta proporción con la de las notificaciones con la misma SRAM, pero con el resto de fármacos, en la misma base de datos. Si la PRR para una combinación de fármaco-SRAM particular es significativamente alta, y no es una reacción reconocida, puede representar una señal.
- Odds Ratio de Notificación (Reporting Odds Ratio, ROR por sus siglas en inglés: es un método cuantitativo en dónde la hipótesis nula se describe como que la razón entre las posibilidades de que una notificación cualquiera contenga una reacción RAM determinada y de que no la contenga es la misma independientemente de que contenga o no el fármaco determinado. Si el valor del ROR es superior a la unidad y el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de probabilidades es superior a la unidad, significa que la probabilidad de que una notificación contenga juntos un fármaco y una RAM determinados es mayor de la esperada en base al número de notificaciones de la reacción determinada con otros fármacos (Cerdeira, Vera, & Rada, 2013).

- Componentes de Información (Information Component, IC por sus siglas en inglés): es un método implementado en la Red Neural de Propagación de Confianza Bayesiana que genera valores de Componentes de Información (CI) para después establecer conexiones entre los elementos del procesamiento (de ahí el término neural). Estos CI pueden ser trazados como gráficas para examinar cualquier tendencia en el tiempo. Una señal positiva tendrá valores CI que se transforman como más significativos con el paso del tiempo, cuando se incluyen más casos. La base de datos más grande del mundo perteneciente al Centro de Monitoreo de Uppsala (VigiBase®) está disponible gratuitamente en línea para los miembros del Programa de la OMS a través de la herramienta de VigiSearch®. Desde junio de 2013 el UMC ha puesto en marcha una nueva aplicación (VigiLyze®) para el manejo, sistematización y análisis de información sobre FV (Uppsala Monitoring Centre, 2017).

### 3.10. Actividades adicionales

La EMA en su guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia 2017 señala que las actividades adicionales pueden ser estudios no clínicos, ensayos clínicos o estudios de no intervencionales. Estas actividades están establecidas como parte de la estructura general del PMR que debe de elaborarse todos los medicamentos comercializados.

En nuestro país, la NOM-220-SSA1-2016 denomina a las actividades adicionales como a las actividades que se consideran necesarias cuando las de rutina no son suficientes y se consideran únicamente para los medicamentos Categoría II y Categoría III (Figura 7). En contraste con la NOM-220-SSA1-2012, la cual solo establecía que el PMR debía incluir un ESPA si tras la evaluación se identificaban riesgos que no afectaban gravemente la vida del paciente o no afecten el balance riesgo beneficio o que el PMR debía incluir un estudio de FV intensiva si tras la evaluación se identificaban riesgos que afectaban gravemente la vida del paciente o el balance riesgo beneficio, la NOM-220-SSA1-2016 a través de la Guía de Farmacovigilancia para la Elaboración de Planes de Manejo de Riesgos (PMR) (versión del 11 de enero de 2018) establece que el tipo de actividad adicional

dependerá, en primer lugar, de si el producto es catalogado como categoría II o III. Aquellos que cumplan para los criterios de categoría III deberán presentar una actividad adicional, que puede incluir estudios de FV o clínicos dependiendo del riesgo del producto y la información que se considere oportuno obtener durante el periodo de post-comercialización temprana del producto. En el caso de los productos categoría II, esta guía señala que deberá describirse y realizarse alguna actividad adicional, como:

a) Programas de Farmacovigilancia

En la práctica se le atribuye esta denominación a cualquier actividad o conjunto de actividades que no se consideren un estudio. Las actividades están enfocadas a mejorar la seguridad de los pacientes, teniendo como principal objetivo la calidad y la capacidad de reunir la información más completa sobre Reacciones Adversas, de modo que esos programas constituyan fuentes de conocimiento y sirvan de base para futuras actividades de prevención.

b) Notificación/Reporte estimulado:

Definido en la NOM-220-SSA1-2016 como aquellas notificaciones de SRAM, RAM, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas generadas a partir de actividades de fomento con el objetivo de incrementar el reporte espontáneo.

c) Vigilancia activa

Definido en la Nota para la Guía sobre Planificación de Actividades de FV de la EMA 2005 como las actividades que buscan determinar completamente el número de Reacciones Adversas mediante un proceso pre-organizado continuo, siendo más factible obtener información completa de reportes individuales. Dentro de los métodos de vigilancia activa se mencionan:

- o Sitios centinela: consiste en la revisión de expedientes clínicos o mediante la entrevista de pacientes y/o médicos en una muestra de sitios centinela para asegurar la integridad y precisión de la información de SRAMs provenientes de estos sitios.

- Monitoreo de SRAMs: consiste en identificar pacientes mediante datos de prescripción electrónica o reclamaciones de seguros de salud automatizados, aplicando un cuestionario de seguimiento que puede ser enviado a cada médico prescriptor o paciente en intervalos pre-especificados para obtener información acerca del desenlace.
- Registros: consiste en recolectar una serie de datos usando cuestionarios estandarizados de una manera prospectiva. Los datos recolectados pueden ser una lista de pacientes que presentan una misma característica o enfermedad (registro de enfermedad) o una exposición específica (registro de medicamento).

#### d) Estudios clínicos

Los Estudios clínicos se definen en la NOM-220-SSA1-2016 como cualquier investigación que se lleva a cabo en seres humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento en investigación. Incluye los estudios fase I, II, III y IV, a que se refiere el artículo 66 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Para los propósitos de esta Norma, se dividen en dos tipos:

- Estudios de intervención (también conocidos como ensayos clínicos).
- Estudios de no intervención (estudios observacionales).

A su vez, dentro de la Guía de Farmacovigilancia para la Elaboración de Planes de Manejo de Riesgos (PMR) (2017) se menciona que para estudios clínicos o de FV se deberá consultar la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica para su elaboración y presentación de resultados.

## Estudios de Seguridad Post-Autorización (Estudios de Farmacovigilancia, cuyo objetivo es la seguridad)

Dentro de los estudios clínicos es importante destacar que la NOM-220-SSA1-2016 menciona y define a los Estudios de FV (cuyo objetivo es la seguridad) como cualquier estudio clínico, de tipo intervencional o no intervencional, relacionado con un medicamento o vacuna autorizada que busca identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo de seguridad, el cual posibilita confirmar el perfil de seguridad del medicamento o vacuna, proponer medidas efectivas y medir su efectividad para la minimización de riesgos. Estos estudios de FV son el equivalente a los ESPA en la normatividad marcada por la EMA. En cuanto a la definición de "tipo no intervencional", la EMA define a los estudios no intervencionales como estudios en donde el producto medicinal es prescrito independientemente de la inclusión del paciente al estudio y forma parte de su estrategia terapéutica, incluyendo procedimientos diagnósticos y de monitoreo, los cuales no son decididos con anterioridad por un protocolo de estudio pero son aplicados conforme a la práctica clínica actual (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), 2011).

En México, la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica (versión del 23 de noviembre del 2017), elaborada conforme a la NOM-220-SSA1-2016, establece los lineamientos para la elaboración de protocolos de FV y reporte de resultados de estudios clínicos.

Esta Guía marca que deberá presentarse el protocolo de estudio de FV deberá someterse en formato electrónico (en archivo .PDF) al CNFV (quien se encargará de registrarlo en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos), el cual deberá cumplir con la siguiente estructura:

### a. Carátula

- Título: debe ser informativo, indicando el diseño del estudio y el producto que se estudiará).
- Denominación genérica del producto: indicar con código ATC (si aplica).

- Denominación distintiva del producto.
  - Registro Sanitario: número del registro sanitario incluyendo fracción.
  - Titular del registro sanitario: razón social y RFC del TRS.
  - Responsable del estudio: TRS o su representante legal en México o investigador principal que realiza el estudio o patrocinador.
  - Fecha de inicio: fecha tentativa de inicio del estudio (cuando se tenga).
  - Fecha de finalización: fecha tentativa de finalización del estudio (cuando se tenga).
  - Autor del protocolo: nombre completo y datos de contacto de quien elaboró el protocolo.
  - Versión del protocolo: número correspondiente.
  - Fecha de la última versión del protocolo (en formato dd/mmm/aaaa).
  - Responsable del protocolo: Persona física o moral debe incluir nombre completo, datos de contacto del responsable de notificar al CNFV y forma del responsable.
- b. Tabla de contenido: índice paginado, el cual deberá incluir todas las secciones que comprende el protocolo del estudio.
- c. Lista de abreviaturas: una lista con las abreviaturas utilizadas en el protocolo del estudio.
- d. Lista de anexos: enlistar todos los documentos que se presentan como anexos, a fin de garantizar la inclusión de todos con su respectiva numeración.
- e. Participantes: Enlistar los perfiles o incluir un breve resumen del currículum vitae de cada uno de los participantes importantes del estudio, así como el perfil de sus afiliaciones (sector público, privado, etc.) incluyendo el investigador principal, investigador coordinador, etcétera, de cada sitio donde se llevará a cabo el estudio.
- f. Resumen: sintetizar, en no más de una cuartilla, el protocolo de estudio, incluyendo: Antecedentes y justificación, Hipótesis, Objetivo general y

específicos, Metodología (diseño del estudio, variables, población, tamaño de la muestra, plan de análisis)

- g. Antecedentes: describir brevemente las preocupaciones de seguridad y el perfil de seguridad del producto, así como un breve resumen de la información disponible a nivel nacional e internacional (publicada o sin publicar). Esta revisión deberá incluir los resultados de seguridad relevantes de estudios pre-clínicos, clínicos, epidemiológicos y, cuando aplique, experiencia post- comercialización.
- h. Justificación: explicar los vacíos de información de seguridad del producto que el estudio pretenda llenar, así como plantear la contribución esperada del mismo.
- i. Hipótesis: Las hipótesis sirven de guía para el análisis de datos y son la consecuencia del marco teórico. Se redactan en paralelo con el objetivo general en términos de una afirmación.
- j. Objetivo general y objetivos específicos: describir detalladamente el objetivo general y los objetivos específicos.
- k. Metodología: describir los métodos utilizados para el desarrollo del estudio, incluyendo:
  - Diseño del estudio: establecer del diseño del estudio y la racional para esta elección, especificando el diseño propuesto (por ejemplo, cohorte, casos y controles), temporalidad (prospectivo, retrospectivo) y los grupos de comparación que se utilizarán (cuando aplique), entre otros.
  - Variables: especificar las variables que permitirán responder o cumplir con el objetivo(s) de investigación y que se analizarán en el curso del estudio, las cuales pueden incluir los factores de riesgo conocidos, riesgos identificados, riesgos potenciales, comorbilidades, medicamentos concomitantes, etcétera. Estas variables deberán contar con definiciones operacionales y unidades de medida, así como la manera en que se llevarán a cabo las mediciones.
  - Población objetivo: es el subgrupo de la población que, potencialmente, forma parte de la población estudiada. Esta se

limitará de acuerdo al cumplimiento de los criterios de inclusión o exclusión determinados en el protocolo, estos buscan que la selección se haga de la forma más homogénea posible y se eviten sesgos de selección. Los criterios de inclusión y exclusión de un protocolo de FV no necesariamente son un reflejo idéntico de los criterios de prescripción, ya que un criterio de inclusión se define para seleccionar la población ideal a estudiar para cumplir con el objetivo del estudio

- Criterios de inclusión: todas aquellas especificaciones con las que necesariamente debe cumplir el sujeto de estudio a fin de incluirse en el estudio.
- Criterios de exclusión: todas aquellas características que determinarán que un paciente no sea incluido en el estudio.
- Tamaño de muestra: detallar el número de pacientes necesarios y suficientes para alcanzar los objetivos del estudio. Se describen las suposiciones y métodos utilizados para el cálculo del tamaño muestral; en caso de no poder calcularse puede describirse y justificarse sobre la base del número de pacientes que se pueden incluir en el tiempo que dure el estudio.
- Sitios desarrollo de la investigación: deberá especificarse y justificar el perfil del sitio o sitios donde se llevará a cabo la investigación. Cuando sea posible se podrá especificar el nombre y localización de estos sitios.
- Recolección de información:
  - Formatos: presentar los métodos que se utilizarán para la recolección de los datos, así como los formatos en los que se recabarán los mismos.
  - Participantes del estudio: deberá detallar la participación de los integrantes del estudio, así como su interacción para realizar la recolección de la información del estudio.
  - Manejo y reporte de sospechas de Reacciones Adversas: describir los procedimientos para la recolección, manejo y

reporte de los casos individuales de sospechas de Reacciones Adversas y de cualquier información adicional que pueda influenciar el balance beneficio/riesgo del producto durante el ensayo. Incluir un diagrama de flujo que permita la visualización de los mismos. Especificar cómo se obtendrá la suficiente información que permita conocer la causalidad, gravedad y severidad de cada SRAM notificada.

- Métodos estadísticos:
  - Métodos de análisis de datos: especificar las formas en las que se analizarán los datos obtenidos (por ejemplo, media, mediana, moda, tasa de incidencia y riesgo relativo, entre otros) y se mostrará su dispersión.
  - Métodos estadísticos a utilizar: describir los métodos estadísticos y modelos que se planean aplicar al estudio, incluyendo aquellos para el control de la confusión y el análisis de subgrupos e interacciones. Incluir el racional utilizado para la elección de tal modelo. Si el análisis estadístico es un modelo multivariable, deberá incluirse el método para introducción de variables y los criterios para la selección de las mismas.
  - Control de calidad de los datos: describir cualquier mecanismo o procedimiento que garantizará la calidad e integridad de la información a recolectar para el estudio, incluyendo la precisión y legibilidad de los datos y documentos fuente.
  - Limitaciones de los métodos de investigación: indicar cualquier limitación para el estudio debido al diseño del estudio, las fuentes de obtención de datos, los métodos utilizados, incluyendo confusión de variables, selección de población objetivo, etcétera. Discutir las medidas que se tomarán para reducir estos errores.
- I. Protección de información de los participantes del estudio: describir los métodos utilizados para garantizar la seguridad de la información de los participantes incluidos en el estudio (pacientes, familiares, médicos,

etcétera), incluyendo, pero no limitándose a consentimiento informado, carta de aceptación de inclusión al estudio, aviso de privacidad y protección de datos. Deberán anexarse todos los formatos usados para cumplir con este requisito.

- m. Cronograma de actividades y resultados: presentar un diagrama de Gantt, que contenga la información de la programación del estudio, incluyendo, pero no limitándose a: Fecha de inicio de la recolección de datos, Fecha de fin de la recolección de datos, Fechas de actividades a desarrollar, Fechas de entrega de los reportes de seguridad de seguimiento al CNFV y Fecha de entrega del reporte final al CNFV.
- n. Listado de referencias: realizar un listado que incluya todas las fuentes de información utilizadas para la elaboración del protocolo, las cuales deberán proporcionarse al estilo Vancouver.
- o. Anexos: incluir los formatos a utilizar para la protección de información de los participantes del estudio, así como otros documentos que se consideren de relevancia para el protocolo

En esta Guía se establece que se debe especificar cualquier enmienda o actualización relevante al protocolo de estudio después del inicio de colección de datos indicando la versión del protocolo, el número de enmienda, la fecha de sometimiento, la sección del protocolo actualizada, la enmienda realizada y la razón de dicha enmienda.

Conforme a la normatividad mexicana que marca la NOM-220-SSA1-2016, los Titulares de los Registros Sanitarios o sus representantes legales en México deberán elaborar y enviar al CNFV el reporte de seguridad de los estudios clínicos, patrocinados o no, incluyendo a los de FV que cuenten con al menos un sitio o centro de investigación en México. Un reporte de seguridad de los estudios clínicos se define en la NOM-220-SSA1-2016 como un documento detallado que describe la frecuencia e incidencia de eventos adversos presentados durante el desarrollo del estudio clínico. Pudiendo ser de seguimiento (todos los realizados durante la ejecución del estudio) o final (el realizado al término del estudio).

### 3.11. Reportes de Seguridad de Seguimiento

En la NOM-220-SSA1-2016 se establece la periodicidad con la que se deben entregar los reportes de seguridad de seguimiento. En su numeral 8.3.3.3.1 se señala que el TRS deberá emitir un reporte de seguridad de seguimiento cada año a partir de la primera autorización nacional del estudio (durante el tiempo que dure el estudio)

Con respecto al sometimiento y contenido de los reportes, la NOM-220-SSA1-2016 señala que estos deberán cumplir con la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica publicada por el CNFV. Esta guía establece que los reportes de seguridad de seguimiento provenientes de estudios patrocinados por titulares de registro o sus representantes legales deberán ser sometidos por la misma persona física o moral (TRS o investigador principal) que solicitó la autorización del estudio al CNFV, de manera electrónica (en formato PDF) mediante un escrito de sometimiento a través del CIS, dirigido al Director Ejecutivo de Farmacopea y Farmacovigilancia.

En cuanto al contenido de los reportes, la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica establece que los reportes de seguridad de seguimiento de estudios clínicos de los estudios de FV deberán contener la información presentada en la Tabla 2, según corresponda:

Tabla 2

*Contenido de los reportes de seguridad de estudios clínicos con base en su protocolo de estudio conforme a la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica (2017).*

Sección		Reporte de seguridad de estudio de Farmacovigilancia	
		Seguimiento	Final
1.	Carátula	Sí	Sí
2.	Tabla de contenido	Sí	Sí
3.	Lista de abreviaturas	Sí	Sí
4.	Lista de anexos	Sí	Sí
5.	Participantes	Sí	Sí
6.	Justificación	Sí	Sí
7.	Hipótesis	Sí	Sí
8.	Objetivo general y objetivos específicos	Sí	Sí
9.	Diagrama de flujo de la metodología	Sí	Sí
10.	Protección de información de los participantes del estudio	Sí	Sí
11.	Resultados	Sí	Sí
	a. Población objetivo	Sí	Sí
	b. Resultados de seguridad	Sí	Sí
	c. Descripción de otros hallazgos (cuando aplique)	Sí	Sí
12.	Análisis	No	Sí
13.	Conclusión	No	Sí
14.	Cronograma de actividades y resultados	No	Sí
15.	Listado fuentes de información	No	Sí
16.	Anexos	Sí	Sí

Los números 1 al 10 de la presente tabla se deberán redactar conforme a lo establecido en el protocolo en cuestión de lo ocurrido durante el desarrollo del estudio clínico. Para el caso de los reportes de seguridad de seguimiento los numerales 11 y 16 deberán presentarse solicita a continuación:

11. Resultados: se deberán describir cuáles son los resultados obtenidos durante la realización del estudio, de acuerdo a los objetivos planteados. Se espera que se describan a detalle los resultados relativos a los datos de seguridad del medicamento(s) o vacuna(s) evaluados.

a. Población objetivo: se deberán describir a detalle las modificaciones efectuadas en la población objetivo del estudio, para lo cual se

podrán incluir características como variables demográficas, motivos de abandono de los pacientes o médicos, etcétera.

- b. Resultados de seguridad: en esta sección se deberán describir los ESAVI, EA, SRAM, RAM y problemas de seguridad de medicamentos y vacunas presentados durante el desarrollo del estudio, realizando la codificación de la(s) manifestación(es) clínica(s) reportada(s) en la notificación, utilizando la terminología MedDRA vigente, así como especificar el número de notificación, conforme al código otorgado en el oficio de aprobación del protocolo. Se deberá incluir la información siguiente, según corresponda el tipo de estudio:

Para estudios clínicos de FV en modalidad de reporte de seguimiento la guía establece un formato de tabla para los resultados de las RAMs presentadas durante el reporte anual del estudio en México (Tabla 3). En esta Guía se hace mención de que se deben presentar dos tablas separadas dependiendo la severidad de las RAMs que se hayan presentado, es decir, se deberá elaborar una tabla para las RAMs graves y otra para las RAMs no graves.

**Tabla 3**  
*Formato de tabla para la presentación de SRAM, RAM, EA y problemas de seguridad de medicamentos presentados durante el reporte anual del estudio en México conforme a la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica (2017).*

No. De notificación	ID Generado por el CNFV	Fecha de envío al CNFV	Género del paciente	Edad del paciente	SRAM, RAM, EA, ESAVI y problemas de seguridad	Severidad	Causalidad	Inesperados o Esperados
EC/XXXXX/00000/2017 (EC/Tipo de estudio/Número consecutivo del reporte/Año de la notificación)	Número	Dd/mmm/aaaa	Masculino o Femenino	Años	Término Preferido según MedDRA	Leve Moderada Severa	Segura Probable Posible Improbable	Inesperada Esperada

- c. Descripción de otros hallazgos (cuando aplique): en esta sección se deberán presentar los hallazgos ocurridos durante la realización del estudio. No se deberán incluir resultados de eficacia ni biodisponibilidad.

16. Anexos: añadir anexos en orden.

### 3.12. Reportes de Seguridad Final

En la NOM-220-SSA1-2016 establece que el TRS deberá emitir un reporte de seguridad final una vez concluido el análisis de la información recolectada durante el estudio finalizado o en el caso de cancelación o discontinuación definitiva del estudio. En cuanto al contenido de los reportes, la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica establece que los reportes de seguridad finales de estudios clínicos de estudios de FV deberán seguir los numerales de los numerales 1 al 16 según la Tabla 2. Así mismo, para estos reportes finales, el numeral 11 y 16 deberán presentarse como marca la guía a continuación:

- 11. Resultados: se deberán presentar siguiendo las pautas marcadas para los reportes de seguridad de seguimiento, pero el formato de tabla de presentación de los resultados deberá contener la información presentada en la Tabla 4 y Tabla 5, según corresponda:

**Tabla 4**

*Formato de tabla para la presentación de SRAM, RAM, EA y problemas de seguridad de medicamentos presentados durante el reporte final del estudio en México conforme a la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica (2017).*

SRAM, RAM, EA, ESAVI y problemas de seguridad	Número de casos graves	Número de casos no graves	Total acumulado de SRAM, RAM, EA O ESAVI y problemas de seguridad (PT)
RAM 1 en Término Preferido según MedDRA	Número	Número	Sumatoria de casos de RAM 1
RAM 2 en Término Preferido según MedDRA	Número	Número	Sumatoria de casos de RAM 2
<b>Total</b>	<b>Número total</b>	<b>Número total</b>	<b>Total de RAMs</b>

Tabla 5

*Formato de tabla para la presentación de SRAM, RAM, EA y problemas de seguridad de medicamentos presentados en el extranjero durante la realización del estudio conforme a la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica (2017).*

País	SRAM, RAM, EA, ESAVI y problemas de seguridad	Número de SRAM, RAM, EA, ESAVI y problemas de seguridad <u>GRAVES</u> por género		Acumulado de SRAM, RAM, EA O ESAVI y problemas de seguridad <u>GRAVES</u>
		Masculino	Femenino	
Nombre del país 1	RAM 1 en Término Preferido según MedDRA	Número	Número	Sumatoria de casos de RAM 1
Nombre del país 2	RAM 2 en Término Preferido según MedDRA	Número	Número	Sumatoria de casos de RAM 2

12. Análisis: En esta sección se deberá incluir una evaluación general de los resultados obtenidos durante la realización del estudio, incluyendo comorbilidades, tratamientos concomitantes u otros factores que permitan explicar o entender los resultados referentes a seguridad u otros problemas relacionados con el medicamento o vacuna del estudio. También se deberá describir y detallar la discusión de las observaciones realizadas a lo largo del estudio, en donde se presente la deducción lógica de los datos obtenidos que permiten mostrar el resultado de la investigación.
13. Conclusiones: Se deberá especificar cuál es el resultado final del estudio en términos de la seguridad del medicamento o vacuna evaluado y si se cumplió con los objetivos establecidos y la comprobación de la hipótesis presentada (cuando ésta aplique).
14. Listado de referencias: Se deberá realizar un listado de todas las fuentes de información utilizadas en la elaboración del reporte de seguridad final, incluyendo las utilizadas para la descripción o aplicación del análisis, las cuales deberán proporcionarse al estilo Vancouver.
15. Cronograma de actividades y resultados: Presentar un diagrama de Gantt que incluya la información de la programación del estudio, incluyendo, pero no limitándose a: fecha de inicio de la recolección de

datos, fecha de fin de la recolección de datos y fechas de actividades desarrolladas.

16. Anexos: anexar el concentrado total de todos los EA, SRAM, RAM, ESAVI y problemas de seguridad de medicamentos y vacunas, presentados durante el último año, según corresponda en el formato de la Tabla 3, generando una tabla para las RAM graves y otra tabla para las no graves.

## Consideraciones éticas de los Estudios de Seguridad Post-Autorización

### a) ESPA relacionados como **herramientas de “marketing”**

Anteriormente se ha publicado acerca de la controversia de los ESPA debido a diferentes factores. Uno de ellos hace a los ESPA como herramientas de “marketing” (Macias *et al.*, 2012), siendo ejecutados por razones comerciales y no científicas, lo que ocasiona que surgan preguntas acerca de sus bases éticas (London *et al.*, 2012). Partiendo de esa premisa es que surge la definición de estudios semilla (seeding trials, por su denominación en inglés) los cuales son definidos como estudios clínicos diseñados por la industria farmacéutica para promover el uso de farmacoterapias que han sido recientemente aprobados o se encuentran en revisión por la autoridad regulatoria correspondiente (Hill *et al.*, 2008). Algunas de las características reportadas en la literatura que sugieren que se trata de estudios semilla son:

- a. El diseño del estudio no sustenta los objetivos de la investigación.
- b. Los investigadores reclutados son prescriptores frecuentes del producto de la competencia.
- c. Pagos particularmente elevados a los investigadores.
- d. Estudio patrocinado por la división de ventas y marketing de la industria farmacéutica.
- e. Requisitos mínimos para la recolección de datos y que no contempla factores clave.
- f. Los datos del estudio tienen poco valor para la industria farmacéutica (Kessler *et al.*, 1994).
- g. La hipótesis del estudio resuelve una pregunta de investigación que ya ha sido resuelta.
- h. No hay un grupo control.
- i. Se prevee un gran número de sujetos reclutados sin ofrecer una justificación estadística para el tamaño de muestra.
- j. Estudio a corto plazo para una enfermedad crónica (Sox & Rennie, 2008).

Esto ha ocasionado que existan reportes acerca de si la regulación es lo suficientemente estricta para asegurar un balance adecuado entre las funciones comerciales y las clínicas (Roehr, 2012). Para resolver esta problemática, se ha propuesto que los comités de revisión de las instituciones colaboren a deshacerse de los estudios semilla (Sox & Rennie, 2008). Aunado a esto, la EMA ha propuesto la publicación reportes de los estudios clínicos de cualquier medicamento que reciba su aprobación para la comercialización en la Unión Europea con el fin de que la información pueda ser re-analizada o comparada y de promover la investigación sin fines de lucro (Abbott, 2014).

b) Ambigüedad en la definición y aplicación de los ESPA no intervencionales

Adicionalmente, se ha discutido y publicado sobre otra controversia en relación con la definición de ESPA no intervencional, debido a que esta definición va enfocada a propósitos regulatorios y ocasiona que ESPA no intervencionales presenten ciertas ambigüedades para los investigadores, comités de ética y autoridades regulatorias. Algunas de estas ambigüedades son:

- Diferencias en la interpretación de lo que es una "intervención" entre los países, en especial términos de muestras sanguíneas, cuestionarios y otras mediciones (European Commission-EMA, 2007).
- Que los ESPA no intervencionales sean clasificados como ensayos clínicos porque utilizan "procedimientos adicionales de diagnóstico y monitoreo", (Incluso si estos procedimientos no conllevan un riesgo adicional para los sujetos participantes) lo cual puede retrasar su aprobación y ejecución.
- Que los ESPA no intervencionales sean clasificados como ensayos clínicos
- Determinar si un ESPA no intervencionales está basado en la "práctica clínica actual" puede resultar complejo en estudios multinacionales debido a que la práctica clínica no es la misma entre países ni dentro de un mismo país (Macias *et al.*, 2012).
- Los estudios observacionales abarcan una gran variedad de metodologías y fuentes de datos, por lo cual es necesario contar una base o una pauta metodológica.

- Algunos diseños de estudios observacionales requieren un amplio acceso a registros de salud de los pacientes debido a que dependen de bases de datos administrativas (como las de los seguros de vida) o bases de datos clínicas (registros médicos de hospitales u organizaciones médicas) lo que implica preocupaciones éticas y de privacidad, esto a veces ocasiona que dichos estudios hagan uso de registros de salud de pacientes sin su consentimiento o simplemente que los estudios no se lleven a cabo lo cual podría haber evitado un riesgo de haber sido ejecutado (Evans, 2012).

Para tratar estas controversias, en el 2010 La Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (ENCePP, por sus siglas en inglés) publicó un documento sobre las consideraciones que se deben tener para comprender mejor la definición de un ESPA no intervencional en el contexto del marco regulatorio y basado en metodologías aceptadas y la práctica clínica. Con base a este documento un ESPA no intervencional reúne las siguientes características:

- Se debe emplear el término estudio y no ensayo: debido a que el ensayo implica un elemento de experimentación y un enfoque prospectivo en la recolección de datos, mientras que el estudio es una evaluación sistemática de los eventos que surgen sin que se interfiera en su curso.
- Deben apegarse a los requerimientos éticos y científicos marcados por la de las revisiones.
- La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica en particular no es decidida con anterioridad por un protocolo, pero sí cae dentro de la práctica clínica actual.
- La prescripción de un medicamento es claramente independiente de la decisión de incluir a un paciente en un estudio.
- Para la EnCePP, los reportes validados sobre el desenlace de un paciente son considerados como parte de la práctica clínica cotidiana y se consideran no intervencionales.

- Para la ENCePP, el uso de entrevistas y cuestionarios no deben influir en el tratamiento o en la conducta y deben ser breves y apegarse a los objetivos del estudio para ser considerados como no intervencionales.
- Para la ENCePP, las muestras sanguíneas pueden ser considerados como parte de la práctica clínica cotidiana y se consideran no intervencionales siempre y cuando sean aprobadas por un comité de ética.
- Para el caso de estudios retrospectivos:
  - Deben ser investigación o revisión de base de datos meramente observacional.
  - Existe una revisión retrospectiva en dónde todos los eventos de interés ya han ocurrido (en el caso de estudios de casos y controles, transversales y estudios cohorte retrospectivos).
  - El prescriptor posteriormente se convierte en el investigador, pero la prescripción ya ha ocurrido (por ejemplo, la recolección retrospectiva de datos de registros médicos individuales en el sitio donde labora el investigador).
- Para el caso de estudios prospectivos:
  - Los registros de donde se recolecte la información derivan de la práctica clínica cotidiana.
  - Evaluación de los patrones de uso de medicamentos, incluyendo situaciones de mal uso o medición de la efectividad de las medidas de manejo de riesgo en la práctica clínica (tales como la recolección de datos acerca de la utilización del medicamento y la incidencia del desenlace en la salud) (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP), 2011).

## 4. Metodología

Para el desarrollo de este trabajo se realizará una revisión referencial de la normatividad mexicana (NOM-220-SSA1-2016) publicada por COFEPRIS y la normatividad internacional publicada por la EMA y por la FDA; así como de otros documentos (guías, boletines informativos, entre otros referentes al tema) basándose en tres categorías de evaluación: la regulación, el diseño y el reporte de resultados en relación a los ESPA de tipo no intervencional que se realicen para los medicamentos comercializados como parte de las actividades adicionales de Farmacovigilancia. Posteriormente, con la información recabada, se realizará un análisis comparativo basándose en diversas subcategorías de evaluación con el fin de resaltar las fortalezas u oportunidades de mejora de cada una de las instancias regulatorias en cuanto a los ESPA de tipo no intervencional (Figura 9).

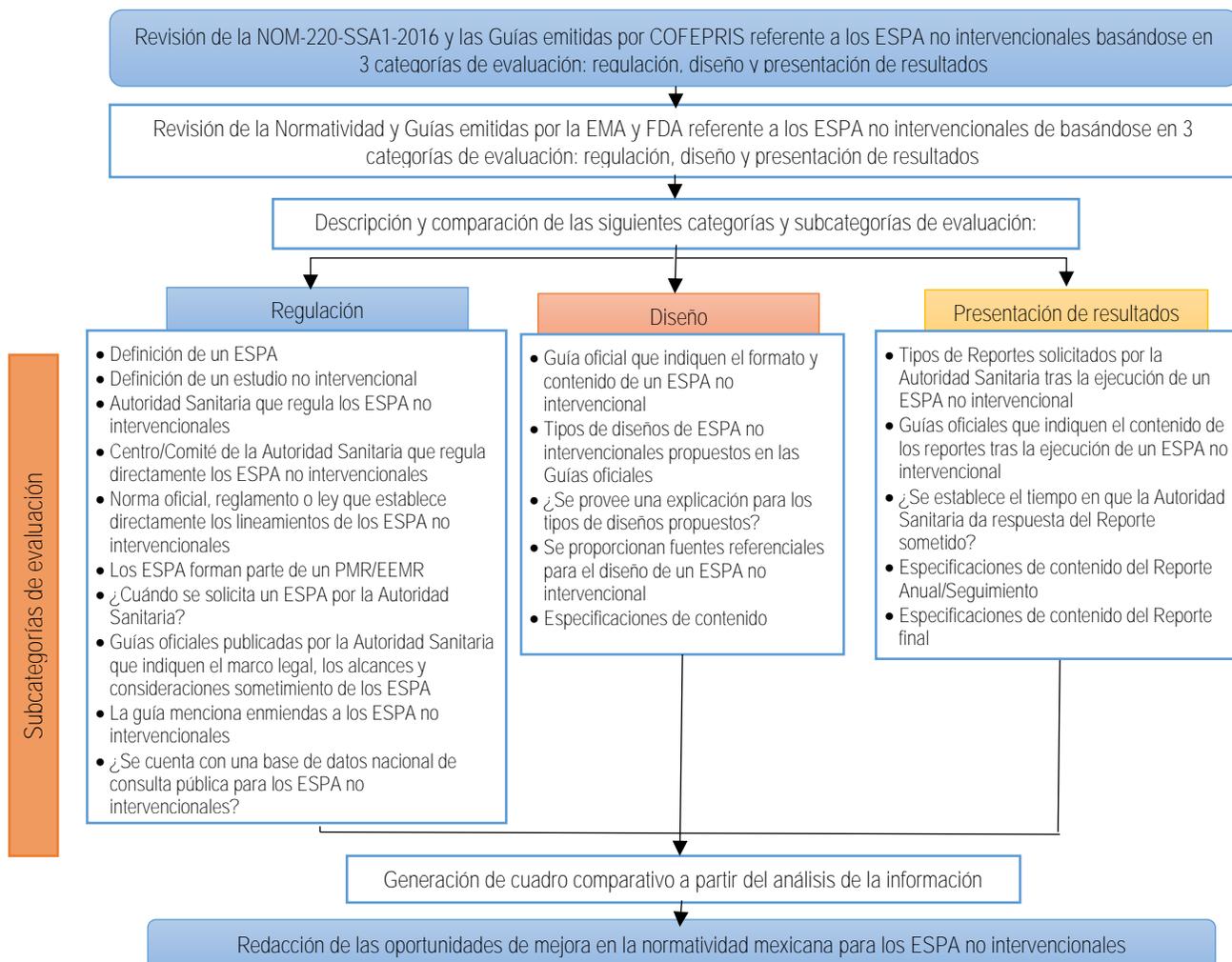


Figura 9 Esquema general de metodología de la revisión referencial.

Para el análisis comparativo, se seguirán los criterios de inclusión y de exclusión de la información mostrados en la Tabla 6.

Tabla 6

*Criterios de inclusión y de exclusión para el análisis comparativo*

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Farmacovigilancia</li> <li>•Normatividad Mexicana de Farmacovigilancia del año 2000 a la fecha</li> <li>•NOM-220-SSA1-2016</li> <li>•Actividades del Titular del Registro Sanitario</li> <li>•Planes de Manejo de Riesgos</li> <li>•Actividades adicionales del Plan de Farmacovigilancia</li> <li>•Estudios de Farmacovigilancia (Estudios Post-Autorización (ESPA) no Intervencionales): regulación y diseño</li> <li>•Reportes de seguridad de seguimiento de los ESPA no intervencionales</li> <li>•Reporte de seguridad final de los ESPA no intervencionales</li> <li>•Normatividad en Farmacovigilancia por la Agencia Europea de Medicamentos (Unión Europea) en relación a los ESPA no intervencionales del año 2000 a la fecha</li> <li>•Normatividad en Farmacovigilancia por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Estados Unidos) en relación a los ESPA no intervencionales del año 2000 a la fecha</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Normatividad Mexicana de Farmacovigilancia anterior al año 2000</li> <li>•Ensayos clínicos</li> <li>•Estudios Post-Autorización intervencionales</li> <li>•Normatividad en Farmacovigilancia por la Agencia Europea de Medicamentos (Unión Europea) en relación a los ESPA no intervencionales anterior al año 2000</li> <li>•Normatividad en Farmacovigilancia por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Estados Unidos) en relación a los ESPA no intervencionales anterior al año 2000</li> </ul>

*Nota:* Elaboración propia

## 5. Resultados

Para el presente trabajo se revisó la normatividad de los EUM en materia de Farmacovigilancia (en su reciente actualización del año 2017) que confiere a todo lo relacionado con los ESPA de tipo no intervencional que tienen que ver con la seguridad de los medicamentos (pudiendo ser normas o guías) a los cuales también se les refiere como Estudios de FV; contrastando esta normatividad vigente con lo que establece la EMA y la FDA en relación a los ESPA de tipo no intervencional (también conocidos como Requerimientos o Compromisos de Estudios Post-Autorización en EUA).

### a) Regulación

A pesar de que el presente trabajo solo se enfoca en los ESPA no intervencionales (mejor conocidos en México como Estudios de FV de tipo no intervencional), es importante que se tenga en cuenta la relación que tienen estos estudios con los PMR, los cuales también se están convirtiendo en un requerimiento global para los medicamentos. Los resultados de la revisión referencial acerca de la regulación de los ESPA se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

*Comparación de la regulación de los ESPA no intervencionales en la UE, EUA y EUM con base en las diferentes subcategorías de evaluación referentes a la Regulación.*

Subcategorías de evaluación	Unión Europea	Estados Unidos de América	Estados Unidos Mexicanos
<b>Definición de un ESPA</b>	Aquel estudio que se lleva a cabo después de que un medicamento ha sido autorizado para poder obtener más información acerca de la seguridad de un medicamento, o para medir la efectividad de las medidas de manejo de riesgos. Se clasifican en: <ul style="list-style-type: none"> <li>Categoría 1 (por imposición): Impuestos como condiciones para la autorización de su</li> </ul>	Se hace referencia al término: Estudios que los patrocinadores conducen después de la aprobación para recabar información adicional acerca del uso óptimo, eficacia y seguridad de un producto. Algunos de estos estudios pueden ser solicitados <b>(Requerimientos de Estudios Post-Autorización)</b> y otros pueden ser estudios que el patrocinador ha	Se hace referencia al término: <b>Estudios de Farmacovigilancia (cuyo objetivo es la seguridad)</b> : cualquier estudio clínico, de tipo intervencional o no intervencional, relacionado con un medicamento o vacuna autorizada que busca identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo de seguridad, el cual posibilita confirmar el perfil de seguridad del

Subcategorías de evaluación	Unión Europea	Estados Unidos de América	Estados Unidos Mexicanos
	<p>comercialización debido a que son clave para el perfil riesgo-beneficio del producto.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Categoría 2 (obligación específica): Estudios que son obligaciones específicas para obtener una autorización condicional para su comercialización o para otorgar la autorización bajo circunstancias excepcionales.</li> <li>• Categoría 3 (voluntarios)</li> </ul>	<p>aceptado llevar a cabo (Compromisos de Estudios Post-Autorización).</p>	<p>medicamento o vacuna, proponer medidas efectivas y medir su efectividad para la minimización de riesgos.</p>
<b>Definición de un estudio no intervencional</b>	<p>Estudios en donde el producto medicinal es prescrito independientemente de la inclusión del paciente al estudio y forma parte de su estrategia terapéutica, incluyendo procedimientos diagnósticos y de monitoreo, los cuales no son decididos con anterioridad por un protocolo de estudio pero son aplicados conforme a la práctica clínica actual.</p>	N/R.	<p>Estudios observacionales que emplean técnicas, métodos de investigación documental y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los sujetos de investigación.</p>
<b>Autoridad Sanitaria que regula los ESPA no intervencionales</b>	<p>Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés).</p>	<p>Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés).</p>	<p>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).</p>
<b>Centro/Comité de la Autoridad Sanitaria que regula directamente los ESPA no intervencionales</b>	<p>Comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés).</p>	<p>Centro para la Investigación y Evaluación de Medicamentos (CDER, por sus siglas en inglés).</p>	<p>Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).</p>
<b>Norma oficial, reglamento o ley que establece directamente</b>	<p>Reglamento De Ejecución (UE) No 520/2012 De La</p>	<p>Ley de Modernización de Alimentos y Drogas de 1997 sección 130(a).</p>	<p>Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 "Instalación y Operación</p>

Subcategorías de evaluación	Unión Europea	Estados Unidos de América	Estados Unidos Mexicanos
los lineamientos de los ESPA no intervencionales	Comisión de 19 de junio de 2012.		de la "Farmacovigilancia".
Los ESPA forman parte de un PMR/EEMR	Sí, con base a la GBP de Farmacovigilancia Modulo V Sistemas de Manejo de Riesgo se establece a los ESPA como parte de las actividades adicionales de FV para cuando las actividades de FV de rutina no son suficientes o cuando existen una preocupación de seguridad de un medicamento.	No Los Requerimientos de Estudios Post-Autorización no son parte de las Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos (EEMR) pero debe mencionarse la información relevante del último informe anual en la parte de Evaluación.	Sí, con base a la Guía para la elaboración de PMR se establece que los ESPA (denominados Estudios de Farmacovigilancia) son considerados como un ejemplo de actividades adicionales de FV a realizar para cuando existen una preocupación de seguridad de un medicamento.
¿Cuándo se solicita un ESPA por la Autoridad Sanitaria?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando las autoridades competentes tengan dudas sobre la seguridad de un medicamento, categorizándose en: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Impuesto como una obligación.</li> <li>○ Impuesto como una obligación específica en el marco de que la autorización para comercialización haya sido otorgada en circunstancias excepcionales.</li> <li>○ Solicitado en un PMR para investigar una preocupación de seguridad o para evaluar la efectividad de las actividades de minimización de riesgos.</li> <li>○ Voluntario por el TRS.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando son requeridos por la FDA al patrocinador (<b>Requerimientos de Estudios Post-Autorización</b>) conforme a uno o más estatutos o regulaciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios pediátricos aplazados: se requiere de primero completar la información de seguridad en adultos.</li> <li>○ Demostrar beneficio clínico de los medicamentos que fueron aprobados bajo "aprobación acelerada" para tratar condiciones graves o amenazantes que superan los beneficios terapéuticos de</li> </ul> </li> </ul>	Medicamentos categoría II o III conforme a la Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de PMR publicada por el CNFV.

Subcategorías de evaluación	Unión Europea	Estados Unidos de América	Estados Unidos Mexicanos
		<p>los medicamentos existentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Como requisito en la aprobación de medicamentos nuevos en donde solo existe evidencia acerca de su seguridad en animales.</li> <li>○ Cuando la FDA tenga conocimiento de un riesgo grave conocido o un riesgo grave inesperado relacionado con el uso del medicamento.</li> <li>○ Para obtener más información acerca de un riesgo ya conocido.</li> <li>○ Cuando existe información química y farmacológica de otros medicamentos relacionados que sugiera la ejecución de un estudio.</li> <li>• Cuando el patrocinador acepta llevar a cabo que no son solicitados bajo un estatuto o regulaciones (<b><u>Compromisos de Estudios Post-Autorización</u></b>) con el fin de: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Agregar información adicional acerca de los riesgos,</li> </ul> </li> </ul>	

Subcategorías de evaluación	Unión Europea	Estados Unidos de América	Estados Unidos Mexicanos
		beneficios y uso óptimo del medicamento.	
<b>Guías oficiales publicadas por la Autoridad Sanitaria que indiquen el marco legal, los alcances y consideraciones sometimiento de los ESPA</b>	<p>1) GBP de Farmacovigilancia. Módulo VIII Estudios de Seguridad Post-Autorización (2017).</p> <p>2) GBP de Farmacovigilancia. Módulo VIII Apéndice I Requerimientos y recomendaciones para el sometimiento de la información de los Estudios de Seguridad Post-Autorización no intervencionales (2016).</p>	1) Guía para la Industria: Reportes acerca de los estudios post-autorización y ensayos clínicos-Implementación de la sección 505(o)(3) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (2006).	Guía de Farmacovigilancia en investigación clínica (2017).
<b>La guía menciona enmiendas a los ESPA no intervencionales</b>	Sí en las Guías 1) y 2) antes mencionadas se establecen los requerimientos, recomendaciones y el sometimiento de las enmiendas al protocolo de los ESPA.	N/R	Sí, en la guía se especifica cómo se deben describir las enmiendas al protocolo.
<b>¿Se cuenta con una base de datos nacional de consulta pública para los ESPA no intervencionales?</b>	Sí Registro de Estudios Post-Autorización de la Unión Europea (EU-PAS) Año de actualización: 2018	Sí Base de Datos de Compromisos y Requerimientos Post-Autorización Año de actualización: 2018	Sí, Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC), a la fecha solo contiene registros de estudios clínicos de tipo intervencional. Año de actualización: 2018

*Nota:* N/R=No Reportado. Los 28 países que conforman a la UE son: Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, República Checa, Rumanía y Suecia. (Elaboración propia)

b) Diseño

Los resultados de la revisión referencial acerca de los documentos emitidos por la Autoridad Sanitaria de EUA, la UE y los EUM para el diseño de ESPA no intervencionales se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

*Comparación de las Guías emitidas por la Autoridad Sanitaria de la UE, EUA y EUM con base en las diferentes subcategorías de evaluación referentes al Diseño.*

	Unión Europea	Estados Unidos de América	Estados Unidos Mexicanos
<b>Guía oficial que indiquen el formato y contenido de un ESPA no intervencional</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. GBP de Farmacovigilancia. Módulo VIII - ESPA (2017).</li> <li>2. Guía para el formato y contenido de un protocolo ESPA no intervencional</li> </ol>	1. Guía para la Industria: Estudios post-autorización y ensayos clínicos- Implementación de la sección 505(o)(3) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (2006).	1. Guía de Farmacovigilancia en investigación clínica (2017).
<b>Tipos de diseños de ESPA no intervencionales propuestos en las Guías oficiales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descriptivo transversal</li> <li>• Cohorte</li> <li>• Casos y controles</li> <li>• De caso único</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios farmacoepidemiológicos observacionales, se proponen ejemplos específicos de objetivos a cumplir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohorte</li> <li>• Casos y controles</li> </ul>
<b>¿Se provee una explicación para los tipos de diseños propuestos?</b>	Sí	Sí	N/R
<b>Se proporcionan fuentes referenciales para el diseño de un ESPA no intervencional</b>	<p>Sí</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guía de los Estándares Metodológicos en Farmacoepidemiología de la ENCePP</li> <li>• Checklist para los Protocolos de estudio de la ENCePP</li> <li>• Guía para la Ejecución de la Farmacovigilancia en Medicinas usadas por la población pediátrica</li> <li>• Guías para la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología</li> </ul>	N/R	N/R

*Nota:* N/R=No Reportado (Elaboración propia)

Los resultados de la revisión referencial acerca de los documentos emitidos por Autoridad Sanitaria de los la UE, los EUA y los EUM, y los puntos mencionados acerca del contenido y formato de ESPA no intervencionales se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

*Comparación del contenido que mencionan las Guías emitidas por la Autoridad Sanitaria de la UE, EUA y EUM con respecto al protocolo de un ESPA no intervencional*

<b>Especificación de contenido</b>	<b>Unión Europea</b>	<b>Estados Unidos de América</b>	<b>Estados Unidos Mexicanos</b>
<b>Carátula</b>	Sí	N/R	Sí
• Título informativo	Sí	N/R	Sí
• ID de la versión del protocolo	Sí	N/R	Sí
• Número de Registro en la Base de Datos Nacional	Sí	N/R	Sí
• Principio activo (código ATC)	Sí	N/R	Sí
• Producto comercial	Sí	N/R	Sí
• Número de referencia del producto/Número de Registro	Sí	N/R	Sí
• Titular del Registro Sanitario/Responsable del estudio	Sí	N/R	Sí
• ESPA de tipo colaborativo	Sí	N/R	Sí
• Pregunta de investigación y Objetivos	Sí	N/R	Sí
• Países que abarca el estudio	Sí	N/R	Sí
• Autor /Responsable del protocolo	Sí	N/R	Sí
<b>Información acerca del Titular del Registro sanitario</b>	Sí	Sí	Sí
<b>Comités de ética en investigación que lo evalúan</b>	Sí	N/R	N/R
<b>Financiamiento</b>	Sí	N/R	N/R
<b>Tabla de Contenidos (índice)</b>	Sí	N/R	Sí
<b>Lista de Abreviaturas</b>	Sí	N/R	Sí
<b>Lista de Anexos</b>	N/R	N/R	Sí
<b>Partes Implicadas en el estudio</b>	Sí	N/R	Sí
<b>Resumen</b>	Sí	N/R	Sí
<b>Enmiendas y actualizaciones al protocolo</b>	Sí	N/R	Sí
<b>Metas del estudio</b>	Sí	N/R	Sí

• Fecha de inicio de la recolección de información	Sí	N/R	Sí
• Número de sitios de investigación con aprobación del Comité de ética, por mes	N/R	Sí	N/R
• Número estimado de pacientes reclutados por mes	No	Sí	N/R
• Fecha de término para el reclutamiento a pacientes	No	Sí	N/R
• Fecha de término para el seguimiento/vigilancia de los pacientes	No	Sí	N/R
• Fecha de término para la recolección de la información	Sí	N/R	Sí
• Fechas de los reportes de progreso de estudio	Sí	Sí	Sí
• Fechas de los reportes internos	Sí	Sí	N/R
• Fecha de registro en la base de datos nacional	Sí	N/R	N/R
• Fecha de entrega del reporte final de estudio	Sí	Sí	Sí
<b>Justificación y Antecedentes</b>	Sí	Sí	Sí
<b>Pregunta de investigación y objetivos</b>	Sí	Sí	Sí
<b>Métodos de investigación</b>	Sí	Sí	Sí
<b>Diseño del estudio</b>	Sí	Sí	Sí
• Entorno (población, sitios, tiempos, criterios de selección)	Sí	Sí	Sí
• Variables (primarias y secundarias)	Sí	Sí	Sí
• Fuentes de información (incluye estrategias para determinar variables y modificadores de efecto)	Sí	Sí	Sí
• Tamaño de muestra	Sí	Sí	Sí
• Manejo la información (recolección, recuperación y preparación de los datos)	Sí	N/R	
• Manejo y reporte de RAMs	Sí	N/R	Sí
• Plan de recolección de datos (plan de reclutamiento, plan para minimizar pérdidas en el seguimiento, objetivos de reclutamiento)	N/R	Sí	N/R
• Formatos del estudio (consentimiento informado o recolección de datos)	N/R	Sí	Sí
• Inicio y duración del seguimiento/evaluaciones	N/R	Sí	N/R
• Tratamiento estadístico de la información	Sí	Sí	Sí
• Análisis de la información	Sí	Sí	Sí
• Control de calidad	Sí	Sí	Sí
• Limitantes de los métodos de investigación	Sí	Sí	Sí
<b>Protección de los sujetos participantes</b>	Sí	N/R	Sí
<b>Plan para la difusión y comunicación de los resultados de estudio</b>	Sí	N/R	Sí
<b>Referencias</b>	Sí	N/R	N/R
<b>Anexos</b>	Sí	N/R	Sí

Nota: N/R= No Reportado. (Elaboración propia)

c) Presentación de resultados de los ESPA

La presentación de resultados en este caso hace referencia a los Reportes de resultados (tanto a los reportes de progreso/seguimiento como el reporte final) que provienen de la ejecución de un ESPA no intervencional. Los resultados de la revisión referencial acerca de las Guías oficiales que indican la elaboración de los reportes de resultados de un ESPA no intervencional se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

*Comparación de los tipos de reporte solicitados por la Autoridad Sanitaria de la UE, EUA y EUM para los ESPA no intervencionales con base en las diferentes subcategorías de evaluación referentes al Reporte de resultados.*

	<b>Unión Europea</b>	<b>Estados Unidos de América</b>	<b>Estados Unidos Mexicanos</b>
<b>Tipos de Reportes solicitados por la Autoridad Sanitaria tras la ejecución de un ESPA no intervencional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reporte de progreso</li> <li>• Reporte interino</li> <li>• Reporte final</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reporte anual</li> <li>• Reportes adicionales</li> <li>• Reporte final</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reporte de seguridad de seguimiento</li> <li>• Reporte final</li> </ul>
<b>Guías oficiales que indiquen el contenido de los reportes tras la ejecución de un ESPA no intervencional</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. GBP de Farmacovigilancia. Módulo VIII - ESPA (2017).</li> <li>2. Guía para el formato y contenido del reporte final de ESPA (2013).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Guía para la Industria: Reportes acerca de los estudios post-autorización y ensayos clínicos-Implementación de la sección 505(o)(3) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (2006).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Guía de Farmacovigilancia en investigación clínica (2017).</li> </ol>
<b>¿Se establece el tiempo en que la Autoridad Sanitaria da respuesta del Reporte sometido?</b>	<p>Sí (solo Reporte final)</p> <p>Hasta 74 días, en caso de requerir la toma de alguna decisión por parte de la Comisión Europea se agregan 67 días.</p>	<p>Sí</p> <p>Para los reportes anuales y adicionales son tres meses a partir de la fecha de recepción del reporte.</p> <p>Para el reporte final es un año a partir de la fecha de recepción del reporte final.</p>	N/R

Nota: N/R= No Reportado. (Elaboración propia)

Con respecto al contenido que deben llevar los reportes de progreso/reportes de seguridad de seguimiento se realizó una revisión referencial sobre los puntos y recomendaciones que éstos deben llevar conforme a las Guías oficiales de la UE, los EUA y los EUM, los resultados de revisión referencial se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

*Recomendaciones y puntos que deben de llevar los reportes de progreso/anuales/de seguridad de seguimiento conforme a las Guías publicadas por Autoridad Sanitaria de la UE, EUA y EUM.*

Unión Europea	Estados Unidos de América	Estados Unidos Mexicanos
Número de pacientes que han sido reclutados al estudio.	Aplicante: Nombre de Titular del Registro Sanitario.	Carátula
Número de pacientes expuestos al medicamento.	Producto: Denominación distintiva.	Tabla de contenido
Número de pacientes presentando un desenlace.	Número de aplicación realizada por el Titular.	Lista de Abreviaturas
Eventualidades encontradas.	Fecha de Aprobación para la Comercialización.	Lista de Anexos
Desviaciones al protocolo.	Fecha Compromiso del ESPA (si aplica).	Participantes
	Resumen del Compromiso (objetivo, tipo de estudio, población a estudiar y medicamento).	Justificación
	Calendario del estudio •Fecha de sometimiento del protocolo a la FDA. •Primer paciente reclutado. •Fecha de término del estudio •Sometimiento. del reporte final de estudio a la FDA. •Reporte de metas intermedias del estudio (si aplica).	Hipótesis
	Estatus actual en comparación con la programación original usando los siguientes términos: •Pendiente (aún no ha iniciado). •En Curso (conforme a la programación inicial). •Retrasado (atrasado conforme a la programación inicial). •Terminado (Descontinuación o interrupción y aún no se entrega un reporte final). •Sometido (Se concluye el estudio y se ha entregado un reporte final).	Objetivo General y objetivos específicos

	<p>Explicación del estatus: debe ser breve acerca del progreso del estudio y debe incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de pacientes reclutados al momento y Número de pacientes que se planea reclutar.</li> <li>• Si no se ha cumplido con la programación del estudio se debe solicitar la revisión de la programación y la justificación de dicha revisión.</li> </ul>	<p>Diagrama de flujo de la metodología</p> <hr/> <p>Protección de información de los participantes del estudio</p> <hr/> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Población objetivo</li> <li>• Resultados de seguridad: incluir tabla de RAMs</li> <li>• Descripción de otros hallazgos (si aplica)</li> </ul> <hr/> <p>Anexos</p>
--	---	--

*Nota:* N/R= No Reportado. (Elaboración propia)

Finalmente, se realizó una revisión referencial sobre los puntos y recomendaciones que deben contener los reportes finales de un ESPA conforme a las Guías oficiales de la UE, los EUA y los EUM, los resultados de revisión referencial se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12

*Comparación del contenido que mencionan las Guías emitidas por la Autoridad Sanitaria de la UE, EUA y EUM con respecto al reporte final de un ESPA no intervencional.*

Especificación	Unión Europea	Estados Unidos de América	Estados Unidos Mexicanos
<b>Carátula</b>	Sí	Se establece que se debe “explicar el estudio”	Sí
• Título informativo	Sí		Sí
• ID de la versión del protocolo	Sí		Sí
• Número de Registro en la Base de Datos Nacional	Sí		Sí
• Principio activo (código ATC)	Sí		Sí
• Producto comercial	Sí		Sí
• Número de referencia del producto/Número de Registro	Sí		Sí
• Titular del Registro Sanitario/Responsable del estudio	Sí		Sí
• ESPA de tipo colaborativo	Sí		N/R
• Países que abarca el estudio	Sí		N/R
• Autor /Responsable del protocolo	Sí		Sí
<b>Información acerca del Titular del Registro sanitario</b>	Sí		Sí
<b>Tabla de contenido</b>	Sí		Sí
<b>Resumen</b>	Sí		Sí
<b>Lista de abreviaturas</b>	N/R		Sí
<b>Lista de Anexos</b>	N/R		Sí
<b>Investigadores participantes</b>	Sí		Sí
<b>Otras partes responsables (comités)</b>	Sí		N/R
<b>Metas del estudio</b>	Sí		Sí
• Fecha de inicio de la recolección de información (fecha planeada y fecha real)	Sí		Sí
• Fecha de término de la recolección de información (fecha planeada y fecha real)	Sí		Sí
• Fecha de registro en la base de datos nacional (fecha planeada y fecha real)	Sí		N/R
• Fecha de sometimiento de reportes de progreso (fecha planeada y fecha real)	Sí		Sí
• Fecha de sometimiento de reporte final (fecha planeada y fecha real)	Sí	Sí	
<b>Justificación y Antecedentes</b>	Sí	Sí	
<b>Pregunta de investigación y objetivos</b>	Sí	Sí	

Especificación	Unión Europea	Estados Unidos de América	Estados Unidos Mexicanos
<b>Enmiendas y actualizaciones al protocolo</b>	Sí	Se establece que se debe “explicar el estudio”	Sí
<b>Métodos de investigación</b>	Sí		Sí
• Diseño del estudio: justificación del tipo de estudio	Sí		Sí
• Entorno (población, sitios, fechas importantes de estudio, periodo de reclutamiento y seguimiento)	Sí		Sí
• Sujetos (población, criterios de inclusión y exclusión y discontinuación)	Sí		Sí
• Variables (primarias y secundarias, modificadores de efecto y predicciones)	Sí		Sí
• Fuentes de información y mediciones (incluye estrategias para determinar variables y modificadores de efecto)	Sí		Sí
• Sesgos (evaluar sesgos y fuentes potenciales de sesgos)	Sí		N/R
• Tamaño de muestra	Sí		Sí
• Tratamiento de los datos ( transformación, cálculos y operaciones a los datos)	Sí		N/R
<b>Métodos estadísticos</b>	Sí		Sí
• Medidas para resumir la información y mostrar su distribución	Sí		Sí
• Métodos estadísticos aplicados al estudio (análisis de subgrupos o interacciones)	Sí		Sí
• Métodos estadísticos aplicados a datos faltantes	Sí		N/R
• Enmiendas al plan de análisis estadístico	Sí		N/R
• Control de calidad	Sí		Sí
<b>Protección de información de los participantes del estudio</b>	N/R		Sí
<b>Resultados</b>	Sí	Sí	
• Participantes (sujetos elegibles, confirmados, sujetos que completan el estudio y discontinuación del estudio)	Sí	N/R	Sí
• Datos descriptivos (características de los participantes del estudio y datos faltantes)	Sí	N/R	Sí
• Análisis de la información	Sí	N/R	Sí
• Control de calidad	Sí	N/R	Sí
• Limitantes de los métodos de investigación	Sí	N/R	Sí
• Datos de resultado (número de participantes en cada categoría de resultado)	Sí	N/R	N/R
• Resultados principales (estimaciones o estimaciones de riesgo relativo)	Sí	N/R	N/R
• Análisis de subgrupos	Sí	N/R	N/R
• Análisis de interacciones	Sí	N/R	N/R
• Reacciones Adversas (resumen de las RAMs presentadas en el estudio)	Sí	N/R	Sí

<b>Especificación</b>	<b>Unión Europea</b>	<b>Estados Unidos de América</b>	<b>Estados Unidos Mexicanos</b>
<b>Discusión</b>	Sí	Sí (Si cumple el compromiso o no)	Sí
• Resultados principales en referencia a los objetivos del estudio	Sí	N/R	Sí
• Limitantes del estudio que afecten la calidad e integridad de los datos y su tratamiento	Sí	N/R	Sí
• Interpretación de los resultados	Sí	N/R	Sí
• Validez externa de los resultados	Sí	N/R	N/R
<b>Conclusiones</b>	Sí	N/R	Sí
<b>Referencias</b>	Sí	N/R	Sí
<b>Anexos</b>	Sí	N/R	Sí

*Nota:* N/R= No Reportado. (Elaboración propia)

## 6. Análisis de Resultados

A nivel mundial, la necesidad por el desarrollo y la implementación de los ESPA no intervencionales en relación a la FV de los medicamentos se ha incrementado en los últimos años. Esta necesidad surge debido a la implementación de los PMR aunado a que se ha reconocido la importancia de caracterizar riesgos conocidos (riesgos identificados) y de identificar nuevos riesgos (riesgos potenciales) de un medicamento en la práctica clínica, en especial sobre una población de un país determinado (Arshadul *et al.*, 2017). Adicional a esto el requerimiento de los ESPA para los medicamentos autorizados ha incrementado debido a la evolución en el marco regulatorio a un enfoque más integral y sustentable (Hoekman *et al.*, 2016). El enfoque de este trabajo son los ESPA de tipo no intervencional debido a que este tipo de diseño presenta las ventajas de que es lo más cercano a las situaciones que se presentan en la práctica clínica cotidiana, son más económicos que los estudios intervencionales, además de que estos estudios permiten generar nuevas hipótesis o confirmar los resultados de algún estudio clínico realizado anteriormente (Yang *et al.*, 2010).

Se realizó una búsqueda referencial de la regulación, el diseño y la presentación de resultados de los ESPA no intervencionales. El enfoque de la búsqueda se basó en tres categorías de evaluación: cómo se regulan los ESPA no intervencional en materia de Farmacovigilancia (Regulación), cómo se sugiere o establece que debe diseñarse un protocolo de un ESPA no intervencional (Diseño) y cómo debe elaborarse y someterse los reportes de progreso y el reporte final de dichos estudios (Presentación de resultados), todo esto con respecto al marco regulatorio establecido por las autoridades sanitarias de la UE (EMA), EUA (FDA) y los EUM (COFEPRIS). Además, dentro de estas categorías, se establecieron diversas subcategorías que sirvieron como rubros para poder facilitar la comparación entre estas tres autoridades.

La elección de la FDA y la EMA como margen comparativo radica en que se ha reportado que la mayoría de los estudios post-autorización son conducidos en Norteamérica y en Europa, además de que estas dos agencias regulatorias son las más grandes y representativas a nivel mundial (Zeionun *et al.*, 2017).

Así mismo, las referencias de este trabajo fueron seleccionadas y revisadas conforme a los criterios de inclusión y exclusión explicados previamente en la metodología, poniendo especial interés en aquellas referencias provenientes de publicaciones oficiales de cada autoridad sanitaria. Cabe destacar que, a pesar de que las guías emitidas por las autoridades sanitarias sólo sugieren recomendaciones a los titulares de registro y no representan un documento de carácter mandatorio, éstas son importantes como eje para la planeación y el diseño tanto de los protocolos como de los reportes de resultados de los ESPA no intervencionales.

## Categoría de evaluación: Regulación

En el presente trabajo, el término regulación abarca desde la definición de un ESPA no intervencional hasta el establecimiento de normas, reglas o leyes que existen para establecer sus requisitos, el sometimiento de su protocolo, la periodicidad de la presentación sus resultados y la evaluación su cumplimiento. Las autoridades sanitarias responsables de los ESPA no intervencionales de los 28 países de la UE, así como en los EUA y EUM son la EMA, la FDA y la COFEPRIS, respectivamente. Cada una de estas instancias cuenta con un Centro o Comité encargado de regular específicamente este tipo de documentos regulatorios conforme a las leyes o normas de cada país para los TRS.

Primeramente, para la subcategoría de evaluación de "Definición de un ESPA" se realizó la búsqueda sobre la definición de un ESPA por parte de las tres autoridades sanitarias antes mencionadas. En la normatividad de los EUM se refiere a los ESPA como Estudios de FV (cuyo objetivo es la seguridad) y estos tienen la misma finalidad que los ESPA mencionados por la UE.

Sin embargo, a diferencia de las definiciones establecidas para la UE y los EUM, en EUA no existe como tal una definición de un ESPA o Estudio de FV, ya que en este último país los ESPA son definidos como un Requerimiento o Compromiso de Estudio, dependiendo si estos son estudios solicitados por la autoridad o son conducidos voluntariamente por el TRS, respectivamente. A pesar de eso, las tres definiciones son similares entre sí y comprenden a los estudios que van dirigidos a obtener más información acerca de la seguridad de un medicamento y su uso óptimo, así como medir la efectividad del manejo de un riesgo asociado a su uso.

Posteriormente, para la subcategoría de evaluación de "Definición de un ESPA no intervencional" se realizó la búsqueda en cuanto a la definición en concreto de un ESPA no intervencional. Los resultados de esta búsqueda mostraron que en los EUM la NOM-220-SSA1-2016 no da una definición de lo que se entiende por "no intervencional" y sólo se limita a establecer que "los estudios pueden ser de tipo no intervencionales". Adicionalmente, se realizó esta búsqueda en la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica, encontrándose que, si bien la Guía

establece diferencias entre el contenido de un protocolo de un estudio intervencional y el contenido de un protocolo de un estudio de FV (que podría ser o no de tipo intervencional), en ningún apartado se describe que se entiende por un estudio “no intervencional”.

En cuanto a la FDA, en los EUA ocurre una situación similar a los EUM. Tras realizar la búsqueda de esta definición en las Guías oficiales emitidas por la FDA en EUA se encontró que estas no definen en concreto de un estudio “no intervencional”, sin embargo, si mencionan que los Requerimientos o Compromisos de Estudio pueden ser de tipo no intervencional.

Como dato adicional, se continuó con la búsqueda referencial de una definición de “estudio no intervencional” para ver si existe una definición en los EUM a nivel de Ley General de Salud (ya no sólo en materia de FV). Tras revisar la Ley General de Salud en nuestro país, se encontró que en esta Ley se menciona y describe (indirectamente) el alcance de un estudio de tipo “no intervencional” a través de su definición de investigación sin riesgo, la cual se define como: “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos **sensitivos de su conducta**”. Tomando en cuenta que los ESPA no intervencionales (también llamados Estudios de Farmacovigilancia) en los EUM están clasificados como Investigación sin riesgo es posible asociar y tomar en cuenta esta definición **para entender mejor a que se refiere el término “no intervencional”, sin embargo** sigue siendo una descripción indirecta y poco específica debido a que este apartado de la ley está enfocando a los aspectos éticos de la clasificación de la investigación en seres humanos más que en términos de FV.

En contraste con la poca información que existe para definir y esclarecer el término “no intervencional”, en la UE (a través de la EMA) se ha hecho énfasis en sus guías en definir de manera detallada lo que abarca un ESPA de tipo no intervencional. Es así como la EMA define a los ESPA de tipo no intervencional como estudios en

donde el producto medicinal es prescrito independientemente de la inclusión del paciente al estudio y forma parte de su estrategia terapéutica, incluyendo procedimientos diagnósticos y de monitoreo, los cuales no son decididos con anterioridad por un protocolo de estudio, pero son aplicados conforme a la práctica clínica actual (Ver Tabla 7). Además, la EMA en conjunto con la Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (ENCePP, por sus siglas en inglés) explican que, los cuestionarios, las entrevistas, las muestras de sangre o cualquier otra prueba diagnóstica de rutina o tratamientos pueden ser considerados como parte de la práctica clínica cotidiana y por lo tanto son considerados procedimientos “no intervencionales”.

Con lo descrito anteriormente, no es de sorprenderse que puedan existir ambigüedades la definición y lineamientos aplicables para un estudio de tipo “no intervencional” dependiendo de cada país. De aquí la importancia de que en los EUM se cuente con una definición en concreto de lo que es un ESPA “no intervencional”. Además, el simple hecho de definir y describir el alcance del término “no intervencional” confiere una ventaja para la planeación y ejecución de cualquier ESPA no intervencional que se solicite. En primera instancia, el conocer el alcance de lo que es una “no intervención” le permite al TRS proponer el diseño de un protocolo viable que cuente con una metodología de tipo no intervencional bien definida y que esta sea evaluada bajo la consideración de investigación sin riesgos (conforme a la Ley General de Salud), lo cual hace menos complejo el proceso de revisión ante un Comité de ética. En segundo lugar, el conocer lo que abarca una “no intervención” permitirá marcar las pautas que los médicos participantes en el estudio deben aprender y aplicar con sus pacientes participantes. Finalmente, en tercer lugar, esto contribuye a disminuir las ambigüedades que pueden presentarse en relación al tipo de normatividad aplicable o los requisitos a cumplir tanto a nivel regulatorio como a nivel de las instituciones de salud en donde se desee llevar a cabo la investigación.

Como oportunidad de mejora se propone adaptar y plasmar una definición concreta de ESPA de tipo no intervencional pudiendo incluso basarse en lo que marca la Ley General de Salud para la investigación sin riesgos. De tal forma que

esto quede asentado por escrito en la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica de la COFEPRIS y se establezca la definición y el alcance del término “no intervencional” (a nivel de estudios de FV).

Por otro lado, para la subcategoría de evaluación de “Solicitud de un ESPA por la Autoridad Sanitaria” se realizó una comparación entre los diferentes escenarios en donde la EMA, la FDA y COFEPRIS solicitan un ESPA al TRS. Tras la comparación y el análisis de la información se encontró que estas tres autoridades regulatorias establecen que pueden y tienen la autoridad de solicitar y aprobar la realización de un ESPA no intervencional al TRS cuando existan dudas acerca de la seguridad de un medicamento o cuando se desee obtener más información acerca de un riesgo conocido, es decir, estas tres instancias. Al comparar los casos en que solicita y se verifica el cumplimiento de los ESPA realizados destacó un punto importante: en los EUM no se hace una mención directa en la norma acerca sobre si la realización de un ESPA no intervencional condiciona la obtención/renovación del registro sanitario o que tenga una implicación legal (sanción), mientras que la normatividad de la EMA y la FDA si le conceden un peso científico y legal a la realización de ESPA.

El hecho de que la normatividad mexicana conceda un peso legal y científico a la correcta realización de un ESPA no intervencional es importante en primer lugar porque los resultados que se obtengan a partir de un ESPA realizado correctamente, permitirá evaluar los riesgos identificados y prevenir que estos ocurran en la población mexicana; en segundo lugar porque se combate la creencia de que estos son utilizados como “estudios semilla”; y en tercer lugar porque estas implicaciones impulsan a que los TRS se preocupen por la constante evaluación del perfil de seguridad de sus medicamentos una vez que estos salen al mercado.

Un dato interesante que se encontró y que vale la pena rescatar es que la EMA y la FDA mencionan la realización voluntaria de ESPA. En este sentido la EMA propone también la realización de Estudios Conjuntos. Los Estudios Conjuntos son aquellos en dónde más de un TRS trabaja de forma colaborativa en la realización de un ESPA para un medicamento. En este tipo de estudios la EMA participa como una

plataforma de intercambio de información y datos de contacto y también se encontró que la EMA ha fomentado este tipo de estudios mediante la implementación de procesos que faciliten la entrega de documentación y recalcando los beneficios económicos que conlleva esta modalidad (European Medicines Agency, 2015). En este sentido, COFEPRIS no menciona la realización o fomento a los ESPA conducidos de manera voluntaria o conjunta por parte del TRS. Esto de alguna manera podría hacer que en la práctica se pierda el verdadero sentido de realizar este tipo de estudios, volviéndose una imposición cuyo objetivo sea cumplir un requisito en vez de velar por la seguridad de los pacientes que utilizan un medicamento.

Por otro lado, se encontró que en los EUM la solicitud y la realización de un ESPA puede estar en función de que lo solicite COFEPRIS o, como en la mayoría de las veces, la realización de un ESPA se encuentra en función del sometimiento y evaluación de un PMR, el cual ya es solicitado para la renovación del registro sanitario del medicamento que se lleva a cabo cada 5 años. Cabe mencionar que sólo en los EUM y en la UE los ESPA pueden formar parte de las actividades adicionales de FV de un PMR (dependiendo si este se escoge como parte de las actividades adicionales de FV). Por el contrario, en EUA, la FDA no considera a los Compromisos o Requerimientos de Estudio como parte de las Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos (EEMR) y se indica que sólo deben ser mencionados en un apartado del documento.

En cuanto a los ESPA que forman parte de un PMR, la normatividad mexicana establece que los medicamentos son clasificados en 3 categorías basadas en los antecedentes regulatorios internacionales, el tiempo de comercialización y el balance riesgo/beneficio del medicamento. Estas 3 categorías son citadas y descritas en la Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de PMR de tal forma que se indica que la diferencia más importante entre categorías es el tipo y el alcance de las actividades de FV y minimización de riesgos que se solicitaran al TRS.

Así pues, en los EUM, el TRS debe realizar actividades adicionales de FV para los medicamentos categoría II y III, que pueden incluir un ESPA de tipo no intervencional. En esta Guía se establece que los medicamentos categoría II son

aquellos para los que exista una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio/riesgo o con modificaciones que impacten su seguridad, esquema y/o vía de administración, así como para moléculas nuevas, biológicos, biotecnológicos o medicamentos huérfanos con un registro sanitario emitido por una autoridad sanitaria reconocida por COFEPRIS; por otro lado la Guía establece que los medicamentos categoría III son aquellas moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos y medicamentos huérfanos que no cuenten con un registro sanitario emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable. Esta última categoría también hace referencia a los medicamentos en donde exista evidencia de un riesgo a nivel nacional o internacional que potencialmente pueda superar al beneficio.

En el caso de la UE, se establece una categorización diferente, la cual va en función de si se trata de una condición para obtener la autorización del medicamento debido a que es información clave para el perfil de seguridad de dicho medicamento (categoría 1), la segunda categoría está en función de si se trata de una obligación específica por la cual se otorgó la autorización condicional (categoría 2) o si se trata de resolver y estudiar alguna preocupación de seguridad del medicamento (categoría 3). Esta última categoría podría compararse a la categorización que se realiza en los EUM para los medicamentos de categoría II o categoría III, en el sentido de que son medicamentos en los cuales existe una preocupación de seguridad. Por último, en EUA no existe como tal una clasificación en categorías, sin embargo, la FDA describe las condiciones regulares y casos excepcionales que dan pie a la solicitud de un Compromiso o Requerimiento de Estudio, según sea el caso.

A pesar de que cada autoridad regulatoria establece su normatividad y los requerimientos regulatorios, es importante que los requerimientos y los casos excepcionales también se encuentren descritos con el fin de evitar ambigüedades. Tomando en cuenta los hallazgos antes descritos, la oportunidad de mejora que se propone en este caso es que no sólo se tenga la teoría de las BP de

Farmacovigilancia de la EMA para la realización de la NOM-220-SSA1-2017 y sus Guías, sino también llevarla a cabo en la práctica mediante una regulación más estricta (concediéndoles un peso legal) que busque el cumplimiento en tiempo y forma de este tipo de estudios. También se propone que COFEPRIS promueva la realización voluntaria de estos estudios como parte de la Farmacovigilancia que realizan los TRS para sus medicamentos, recalcando sus ventajas y su impacto en la salud pública.

Por otro lado, para la subcategoría de evaluación de "Guías oficiales publicadas por la Autoridad Sanitaria regulan a los ESPA" se realizó una búsqueda de las Guías que regulan directamente y específicamente el alcance, las consideraciones y el sometimiento de los protocolos de los ESPA no intervencionales. Se encontró que existe por lo menos una guía oficial emitida por cada una de las instancias (EMA, FDA y COFEPRIS). Se observó que la EMA es la instancia que tiene un mayor número de guías (dos) a diferencia de COFEPRIS y la FDA, las cuales tienen sólo una guía publicada que regula a los ESPA. Al revisar el contenido de las guías publicadas se observó que la EMA posee las guías más elaboradas debido a que contemplan un mayor número de especificaciones y estas son descritas ampliamente, además de proporcionar otras fuentes de consulta. También se observó que la EMA cuenta con una guía para cada ámbito de los ESPA no intervencionales (por ejemplo, la primera guía hace referencia al contenido y especificaciones del protocolo y la segunda guía explica las consideraciones y requerimientos que se deben de tomar en cuenta para el sometimiento de un ESPA no intervencional). Ambas guías se complementan y permite que existan menos errores al momento de la elaboración y sometimiento de un ESPA. Por otro lado, la Guía de COFEPRIS es similar (en cuanto a contenido y estructura) a una de las Guías de la EMA. Esta similitud se debe a que la NOM-220-SSA1-2016 y las guías publicadas a partir de esta norma oficial fueron actualizadas recientemente y tienen como referencia el marco normativo internacional de la EMA.

En términos de qué tan actualizados se encuentran estos documentos de consulta se observó que las guías más actuales son la "Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica" publicada por COFEPRIS, la cual fue recientemente

actualizada en el 2017 junto con las dos Guías de la EMA: “Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia: Módulo VIII Estudios de Seguridad Post-Autorización” (actualizada en el 2017) y la “Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Módulo VIII Apéndice I Requerimientos y recomendaciones para el sometimiento de la información de los Estudios de Seguridad Post-Autorización no intervencionales” (actualizada en el 2016). Esto deja a la “Guía para la Industria: Reportes acerca de los estudios post-autorización y ensayos clínicos- Implementación de la sección 505(o)(3) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos” publicada por la FDA como la guía menos reciente, siendo esta publicada en el 2006. Es importante destacar que el número de actualizaciones de la Guía de la EMA ha sido de tres versiones mientras que las Guías de la COFEPRIS y la FDA tienen sólo 2 y 1 versión, respectivamente.

Realizando un análisis integral acerca del número de guías oficiales disponibles, el contenido y sus actualizaciones se debe destacar que las Guías publicadas por la EMA son de fácil acceso, mucho más comprensibles, y actualizadas en comparación con las Guías de los EUM y EUA. Esta diferencia puede deberse a que la trayectoria y experiencia de la EMA en FV ha servido como base para la normatividad de otros países. Además de que se ha reportado que la EMA se ha inclinado más por diseños de estudio de tipo observacional (tales como los ESPA no intervencionales) mientras que la FDA se ha inclinado por estudios de tipo intervencional (Parmenter, 2012), por lo cual no es de sorprenderse que la EMA tenga más experiencia y tenga un panorama más detallado cuando se trata de ESPA no intervencionales.

**Para la subcategoría de evaluación de “Enmiendas a los ESPA no intervencionales”** se realizó una búsqueda sobre la definición y explicación de las enmiendas a protocolo y si estas guías indicaban como deben de ser sometidas a la autoridad sanitaria correspondiente. La comparación de este apartado referente a las enmiendas es de vital importancia debido a que, en un inicio el TRS presenta un protocolo de un ESPA no intervencional para su autorización, sin embargo, pueden surgir modificaciones al contenido del mismo ya sea por el proceso de autorización que realiza la autoridad sanitaria correspondiente o que las modificaciones surjan

posterior a la ejecución del estudio a raíz de las eventualidades o mejoras (según sea el caso) que se detecten. Tras la búsqueda referencial se encontró que las Guías publicadas por la EMA y COFEPRIS si mencionan las enmiendas a un protocolo de un ESPA en contraste con la Guía de la FDA en la cual no se mencionan las enmiendas a protocolo.

Uno de los aspectos a favor de la Guía publicada por COFEPRIS sobre la guía de la EMA es que en ésta se describe cómo deben presentarse las enmiendas de un protocolo, detallando la versión, fecha de sometimiento, sección del protocolo modificada, la enmienda y la justificación de dicha enmienda. Por otro lado, un aspecto a favor de la Guía de la EMA es que ésta contiene la descripción de lo que es una enmienda substancial a protocolo y también contiene cuándo y cómo debe ser sometida ante la autoridad.

Como oportunidad de mejora se propone que la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica podría incluir la definición y clasificación de enmiendas substanciales y de enmiendas no substanciales con el fin de proporcionar más información sobre qué tipo de modificaciones son substanciales para el protocolo y cuáles no son consideradas substanciales. Así mismo, ésta debería indicar el proceso por el cual una enmienda debe ser sometida a COFEPRIS.

Para la subcategoría de evaluación de "Base de datos nacional de consulta pública para los ESPA no intervencionales" se realizó una comparación entre las bases de datos de los ESPA no intervencionales que existen para la UE, EUA y los EUM. Los resultados de esta comparación mostraron que los dos primeros cuentan con bases de datos de dominio público para los ESPA no intervencionales en contraste con nuestro país. En los EUM existe una base de datos denominada Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) la cual, como su nombre lo indica, contiene los ensayos clínicos (estudios fase I a III de tipo intervencional) que se llevan a cabo en el país. Dicha base de datos no contiene información relacionada a los ESPA no intervencionales a pesar de que la normatividad mexicana en su última actualización menciona que estos estudios deben estar contemplados en esta base de datos. Se espera que, a partir de la reciente actualización de la normatividad mexicana, esta base de datos sea actualizada en un futuro.

Adicional a la existencia y acceso a las bases de datos, se realizó una comparación la organización y la calidad de la información que proporcionan. Tras esta comparación se observó que actualmente los registros con los que cuenta la RNEC de los EUM no son homogéneos en el sentido del tipo de información que se despliega; y es que en algunos registros sí se proporcionan características de la metodología del estudio y en otros esta información se encuentra ausente, además de no mostrar las fechas importantes del estudio como son la entrega de reportes, enmiendas o aprobación del mismo o el estatus del mismo ante la autoridad sanitaria. Por otro lado, se observó que la base de datos de la UE es más completa y organizada, debido a que se observó que la información que se despliega con respecto a las características del estudio es la misma para todos los TRS (sin datos faltantes); y en todos los registros se incluye el estatus del estudio, investigadores responsables y fechas importantes del estudio. Por último, se encontró que la base de datos de la FDA también se encuentra organizada, pero, en términos de la información que contiene, únicamente se muestra información relacionada al estatus del requerimiento o compromiso de estudio y la justificación del estatus.

Para este caso, se propone que una oportunidad de mejora sea la actualización del Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) con los ESPA no intervencionales que se están realizando en nuestro país. Lo anterior permitirá en primera instancia cumplir con lo que marca la normatividad mexicana y en segundo lugar contribuiría a la transparencia de los estudios que se están llevando a cabo en los EUM. Por otro lado, el contar con la información completa para cada estudio denota el cumplimiento por igual que deben de tener los TRS con la normatividad mexicana y es también una manera de sustentar la investigación que se realiza en materia de FV y apegarla a los fines éticos que confiere la investigación.

## Categoría de evaluación: Diseño

El diseño de un estudio juega un papel importante en la calidad, ejecución y la interpretación de la investigación en salud pública independientemente de que cada diseño tiene sus fortalezas y debilidades (Thiese, 2014). Las Guías consultadas para el presente trabajo, como su nombre lo indica, son documentos que sirven como referencia ya que contienen las indicaciones y recomendaciones para elaborar, en este caso, un ESPA de tipo no intervencional y como se mencionó anteriormente, sirven como eje para poder elaborar un ESPA no intervencional viable y que cumpla con los objetivos que propone.

De manera general, se encontró que la EMA tiene un mayor número de guías que ayudan a la elección de un diseño de un ESPA no intervencional a diferencia de los EUM y los EUA en dónde solo existe una Guía.

Posteriormente, en la subcategoría de evaluación referente a si las guías revisadas proponen algún tipo de diseño para los ESPA no intervencionales se encontró que las 3 guías sugieren por lo menos un tipo de diseño. La Guías propuestas por la EMA sugieren 4 tipos de diseño (descriptivo transversal, cohorte, casos y controles y de caso único). Así mismo, tomando en cuenta que la normatividad mexicana toma como referencia las Guías de la EMA, la Guía publicada por COFEPRIS sugiere dos de los diseños antes mencionados: cohorte y casos y controles.

Una de las diferencias fundamentales surge en la subcategoría de evaluación referente a si se provee una explicación para el tipo de diseño propuesto. Debido a que en la Guía de la EMA se encuentra una descripción a detalle de lo que implica cada tipo de diseño, mientras que en la Guía de COFEPRIS solo son mencionados sin ofrecer una descripción. En contraste con el tipo de diseños sugeridos por la EMA y COFEPRIS, la FDA se enfoca más a ejemplificar brevemente que tipo de fuentes de datos, objetivos y población debe llevar un estudio observacional para cumplir un requerimiento o compromiso de estudio.

Otra de las diferencias fundamentales surgió en la subcategoría de evaluación referente a si se proporcionan fuentes referenciales para el diseño de un ESPA no intervencional. Al realizar la revisión de las diferentes Guías se encontró que, una

ventaja adicional que confiere la Guía de la EMA es que propone el uso de fuentes referenciales para el diseño de un ESPA no intervencional. Lo cual no se encuentra mencionado en las Guías de COFEPRIS y la FDA.

Las fuentes referenciales que la EMA sugiere son: la Guía de los Estándares Metodológicos en Farmacoepidemiología de la ENCePP, el Checklist para los Protocolos de estudio de la ENCePP, la Guía para la Ejecución de la Farmacovigilancia en Medicinas usadas por la población pediátrica y la Guías para la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología, las cuales son actualizadas de manera anual para mantener su naturaleza dinámica y en respuesta a las observaciones de los profesionales de la salud que las utilizan. Esto es importante debido a que, si bien la meta principal en la escritura de un protocolo de un ESAP no intervencional debe ser el cumplimiento de caracterizar o evaluar un riesgo en particular, la cita de documentos científicamente relevantes servirá como referencia para los TRS e investigadores tanto para elaborar un protocolo de un ESPA no intervencional como para elegir las fuentes de información que se utilizarán y verificar que estos cumplan con todos los requisitos de un protocolo de investigación.

Para la subcategoría de evaluación de "Contenido de los protocolos de ESPA no intervencionales conforme a las Guías oficiales" se realizó una revisión del contenido de las Guías oficiales de la EMA, FDA y COFEPRIS, enfocándose en si en estas guías se establece la estructura y especificaciones que deben contener un protocolo de un ESPA no intervencional. Se realizó una tabla global (Tabla 9) que contiene todas las especificaciones de las Guías oficiales de la EMA, FDA y COFEPRIS, denotando la presencia o ausencia de ese apartado mediante un Sí o un No Reportado (N/R). En esta sección las oportunidades de mejora serán descritas a lo largo del texto junto con la importancia de las especificaciones que no sean contempladas en cada una de las Guías.

Realizando la comparación entre las guías de la EMA, la FDA y COFEPRIS en cuanto a la cantidad de especificaciones que debe contener un ESPA no intervencional, se encontró que la Guía publicada por la EMA es la que contempla un mayor número especificaciones para un protocolo de este tipo. En segundo lugar, la Guía

de COFEPRIS cuenta con un número similar de especificaciones que la Guía de la EMA (lo anterior se debe a lo que ya se ha descrito en la sección 8.1 acerca de las bases la normatividad mexicana). La diferencia que tiene la Guía de COFEPRIS con la Guía de la EMA radica en que esta primera carece de contemplar las siguientes especificaciones:

- Comités de ética en investigación que lo evalúan: es importante que los TRS identifiquen cuáles serán los comités de ética en investigación que evaluarán el protocolo, así como los requerimientos de cada institución que ha sido elegida como sitio de investigación, con el fin de tener una mejor planeación en la ejecución del estudio ya que muchas veces éste se puede ver retrasado por no contar con la aprobación por escrito del comité de ética en investigación en particular. En los EUM muchas veces es necesaria la aprobación por parte de un Comité de ética particular o puede que se requiera solo la aprobación del Comité de la institución en la que se va a realizar el ESPA no intervencional, por lo cual es una especificación que debería en la Guía de COFEPRIS.
- Financiamiento: se sugiere que sea contemplada en la Guía de COFEPRIS debido a que de esto dependen los siguientes factores: la ubicación de los sitios de investigación, la cantidad de investigadores y pacientes participantes, si se contará o no con algún tipo de compensación para los antes mencionados, la capacitación y material impreso que se proporcionará durante el estudio y la duración en sí del estudio; lo cual va a tener -un impacto en la planeación y ejecución del estudio.
- Número de sitios de investigación con aprobación del Comité de ética, por mes: establecer esto en la Guía de COFEPRIS para los ESPA no intervencionales tiene un impacto a nivel de la planeación del estudio y debe considerarse como parte de las fechas importantes del mismo, ya que muchas veces el inicio de las actividades del ESPA no intervencionales en los sitios de investigación puede verse retrasada debido a que no se contempla que se requiere de la aprobación por parte de los Comités de éticas de las instituciones.

- Número de pacientes reclutados por mes: establecer esto en la Guía de COFEPRIS como parte de las metas de un ESPA no intervencional permitirá confirmar o replantear la metodología para la inclusión de los pacientes, así mismo permitirá evidenciar que se está cumpliendo con los objetivos del estudio.
- Fecha de término para el reclutamiento a pacientes: establecer esto en la Guía de COFEPRIS como parte de las metas de un ESPA no intervencional permitirá, en primer lugar, fijar un marco de tiempo para recabar toda la información de los pacientes a través de las instituciones o de los investigadores de cada sitio, considerando los días laborales y festivos, así como la recuperación de la información de aquellos participantes que tuvieron una pérdida de seguimiento; y en segundo lugar establece también la fecha para el reporte final de resultados.
- Fecha de término para el seguimiento/monitoreo de los pacientes: establecer que los protocolos de un ESPA no intervencional contemplen por escrito esta fecha, no solo permite establecer las fechas importantes del estudio, sino que también esto contribuye a la planeación del tiempo que será necesario para ejecutar las actividades de recolección de información para el estudio y también para establecer la fecha de entrega del reporte final.
- Fechas de los reportes internos: establecer este dato en la Guía de COFEPRIS como parte de las metas del estudio contribuirá a que en un inicio se establezcan por escrito las fechas en que se entregarán los reportes anuales del progreso del estudio.
- Fechas de registro en la base de datos nacional: establecer esto en la Guía de COFEPRIS como parte de las metas del estudio permitirá que la autoridad sanitaria lleve a cabo los procedimientos conforme la normatividad mexicana, además de que el registro de un ESPA no intervencional en una base de datos de consulta pública contribuye a la transparencia y a que se sustenten las bases éticas y científicas del mismo. Adicional a esto, se podrían llevar a cabo análisis estadísticos para evaluar el tiempo que tarda un ESPA no intervencional desde que es registrado en la base de datos nacional

hasta que inicie su ejecución en los sitios de investigación, destacando las eventualidades o las características en común para aquellos que cumplen con las fechas estipuladas y aquellos que son postergados.

- Plan de recolección de datos: es necesario establecerlo por escrito para tomar en cuenta cómo se reclutarán a los participantes del estudio y cómo se minimizarán las pérdidas de seguimiento/vigilancia a pacientes, lo cual permitirá el curso de las actividades del estudio en tiempo y forma.
- Inicio y duración del seguimiento/vigilancia: la importancia de establecer esta meta radica a nivel de planeación del estudio, ya que en este punto se determina cuándo y por cuánto tiempo se debe obtener la información suficiente para cumplir los objetivos del ESPA no intervencional; y también tiene importancia a nivel de ejecución del ESPA no intervencional, impactando directamente en la aceptación de participantes del estudio, ya que, muchas veces, tanto los médicos como los pacientes, acceden o refutan su participación dependiendo del tiempo que se les sea requerida la misma.
- Plan para la difusión y comunicación de los resultados de estudio: este apartado debería ser contemplado en la Guía de COFEPRIS debido a que la difusión de los resultados de un ESPA no intervencional cumple en primer lugar con contar con la información acerca de la preocupación de seguridad para la cual fue propuesto el estudio en un inicio, en segundo lugar, permite evaluar aquellas RAMs raras (que ocurren entre  $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1000$ ) y RAMs muy raras ( $< 1/10,000$ ) (Chan *et al.*, 2015) que pudieran surgir y en tercer lugar, el contar con información de seguridad en condiciones reales permite a los médicos tomar mejores decisiones al momento de elegir el esquema terapéutico de sus pacientes que prevenga la aparición de RAMs que ya fueron estudiadas para un determinado medicamento, lo cual en última instancia conlleva a una mejora en la calidad de vida de los pacientes a los que se les prescribirá dicho medicamento.

Con respecto a la Guía de la FDA se encontró que ésta es la más ambigua en cuanto a las especificaciones que debe de llevar un ESPA no intervencional, así

como en las especificaciones de cada apartado. La guía de la FDA no contempla las siguientes especificaciones dentro de su guía:

- Especificaciones en la carátula acerca del estudio y el TRS (ver Tabla 9): aunque estas especificaciones son consideradas más como parte de la presentación y formato del reporte son importantes para el orden y la identificación del estudio de una forma más rápida, permitiendo identificar el medicamento, el TRS, el diseño del ESPA no intervencional y los responsables del mismo.
- Comités de ética en investigación que lo evalúan: importancia explicada anteriormente.
- Financiamiento: importancia explicada anteriormente.
- Tabla de Contenidos: es parte importante del formato y del orden que lleva el protocolo.
- Lista de abreviaturas: el uso de abreviaturas es común en este tipo de documento regulatorio por lo que tener un listado de estas y su significado contribuye a simplificar la lectura del mismo.
- Lista de Anexos: su importancia se relaciona a la organización que llevará el documento y a que en este apartado se incluyen (principalmente) los formatos que se utilizarán a lo largo del ESPA no intervencional. Este apartado si se encuentra listado en la Guía de COFEPRIS mas no se menciona en la Guía de la EMA.
- Partes implicadas en el estudio: es relevante establecer por escrito a los integrantes del diseño, implementación, ejecución y reporte de resultados del ESPA no intervencional para que se lleven a cabo en tiempo y forma por la parte designada.
- Resumen: como su nombre lo indica permite presentar el diseño y objetivos de un ESPA no intervencional de una forma breve.
- Enmiendas y actualizaciones al protocolo: son importantes porque permiten conocer las modificaciones que se le realizaron al protocolo y su justificación, lo cual también permite dar seguimiento a la efectividad y el impacto de las modificaciones.
- Metas del estudio tales como fecha de inicio y término de recolección de información, así como la fecha de registro en la base de datos nacional: son

importantes como parte de la planeación de las actividades y también de esto se deriva la entrega de resultados a la autoridad sanitaria. Se debe establecer que actividad marca el inicio de un estudio tanto a nivel interno (en la industria farmacéutica o institución de salud) como a nivel de la autoridad regulatoria, ya que siempre son necesarias actividades previas o actividades posteriores después de la recolección de información de un ESPA no intervencional; el considerar y apegarse a una fecha de inicio y término de recolección de información permitirá tomar en cuenta todas las eventualidades que pudieran surgir durante este tiempo y proponer un marco de tiempo razonable para que el ESPA no intervencional se apegue al tiempo y objetivos establecidos.

- Manejo de la información: es una de las partes más importantes del diseño de un ESPA no intervencional ya que en este apartado del protocolo se deben describir las actividades a realizar para la recolección, recuperación y preparación de los datos para su tratamiento estadístico e interpretación.
- Manejo y reporte de RAMs: como parte de las actividades de FV post-autorización, se deben describir todos los procedimientos a seguir para recolectar y dar seguimiento a un caso de RAM, así como la persona designada y la vía de reporte a la autoridad sanitaria correspondiente.
- Protección de los sujetos participantes: en todo protocolo de investigación clínica, incluso en la investigación sin riesgos, se ha establecido a nivel internacional que se deberá salvaguardar la dignidad de los sujetos de investigación, así como respetar sus derechos y bienestar. Es importante que se describa las actividades en las que participan los pacientes, así como sus implicaciones por escrito en el consentimiento informado o en la carta de aceptación de participación y garantizar que los datos sensibles de los pacientes sean confidenciales y sean utilizados únicamente con los fines científicos que indica el estudio.
- Plan para la difusión y comunicación de los resultados de estudio: importancia explicada anteriormente.
- Referencias: se debe señalar en la Guía que se deben citar las referencias utilizadas y también indicar en que formato deben ser citadas.

- Anexos: deben mencionarse en la Guía debido a que en los ESPA no intervencionales estos comprenden de todos los formatos que se utilizarán durante la ejecución del estudio (cartas de consentimiento, cartas de invitación a investigadores, formatos de registro o seguimiento de pacientes, entre otros).

Comparando la Guía de la FDA y las Guías de la EMA y COFEPRIS se encontró que esta primera cuenta con las siguientes especificaciones mencionados a continuación, mientras que la guía de la EMA carece de ellos:

- Lista de Anexos: importancia explicada anteriormente.
- Número de sitios de investigación con aprobación del Comité de ética por mes: importancia explicada anteriormente.
- Un plan de recolección de datos: importancia explicada anteriormente.
- Formatos del estudio: el incluir los formatos que se utilizarán a lo largo de la ejecución del estudio permitirá conocer a quien son aplicables esos formatos y el tipo de información que se recolectará, lo cual también es importante para la planeación de actividades y forma de trabajo durante el estudio.
- El inicio y duración del seguimiento/vigilancia que se realizarán durante el estudio: importancia explicada anteriormente.

Estas especificaciones (que no son mencionadas por la EMA) son parte de la Guía de la FDA y son una contribución favorable (que podría ser tomada en cuenta para mencionar en la Guía de la EMA), debido a que tienen un impacto directo en la planeación del estudio tanto a nivel de sitios de investigación en donde deberá ser aprobado el estudio, como a nivel de investigadores y pacientes participantes en relación al número de formatos que se utilizarán y la forma y duración que tendrán los seguimientos o vigilancia a pacientes. Es importante destacar que cuando se habla del seguimiento o vigilancia a pacientes se está haciendo referencia al conjunto de actividades no intervencionales que se llevarán a cabo durante la ejecución del estudio para recabar la información que compete a los fines del mismo.

## Categoría de evaluación: Presentación de resultados

Para la subcategoría de evaluación de "Tipos de reportes solicitados y Guías que indican su elaboración" se revisó la normatividad y las Guías que establecen cuándo y cómo deben de reportarse los resultados durante el progreso y al final de un estudio. Como muestra la Tabla 10, se encontró que las 3 autoridades sanitarias solicitan por lo menos un reporte durante la ejecución del estudio, siendo estos el reporte de seguridad de seguimiento, el reporte de progreso y reporte anual para COFEPIRS, EMA y FDA, respectivamente. Los reportes antes mencionados deberán ser entregados con una periodicidad anual. Adicionalmente, las tres autoridades solicitan un reporte final que deberá someterse una vez concluidas las actividades de recolección y análisis de información del estudio.

Además de esto (y en contraste con la normatividad de los EUM), en la UE y EUA se solicita un tipo de reporte "adicional", que, para el caso de la UE, se denominan reportes interinos, los cuales tienen como fin incluir un tipo análisis de interno en particular antes o después de que acabe el estudio; y para el caso de EUA se establece que la FDA puede imponer una obligación adicional que debe ser reportada periódicamente en fechas especificadas por esta autoridad.

En cuanto al número de Guías oficiales que indiquen la estructura y contenido de un reporte de un ESPA no intervencional (tanto anuales como final), se observó que la UE, a través de la EMA, cuenta con dos Guías, mientras que los EUM y los EUA cuentan con una única Guía para este propósito. El número de Guías que existen publicadas, si bien pueden denotar la experiencia que se tiene en el área, esto puede ser confirmado por la calidad del contenido de las mismas, en donde, la Guía de la EMA es la que contiene más información a detalle sobre cómo deben elaborarse los reportes de un ESPA no intervencional, seguido de la Guía de COFEPRIS, la cual abarca la mayoría de los puntos de la Guía de la EMA, y finalmente la Guía de la FDA, la cual proporciona principalmente los ejemplos de lo que la FDA solicita como parte del reporte anual de un Compromiso o Requerimiento de Estudio.

Adicional a los puntos antes mencionados, se comparó si estas instancias mencionan el periodo en que se da respuesta al TRS sobre la resolución del reporte sometido, encontrándose que la única instancia que proporciona un lapso de tiempo para proporcionar la resolución, tanto de los reportes anuales como del final, es la FDA, mientras que la EMA indica únicamente el lapso de tiempo de respuesta para el reporte final, por su parte, COFEPRIS no contempla este aspecto dentro de su guía o normatividad correspondiente.

En este sentido, la oportunidad de mejora que se propone es contar con un lapso de tiempo establecido por escrito en la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica en relación al tiempo de respuesta acerca de los reportes de seguridad de seguimiento y el reporte de seguridad final que ha sometido el TRS, lo cual permitirá establecer una obligación mutua entre la Autoridad Sanitaria y el TRS, de tal forma que la primera se comprometa a revisar los reportes en un determinado tiempo lo cual proporcionaría al TRS una fecha en específico en la cual éste último recibiría la retroalimentación del documento sometido y, si este documento tiene observaciones o recomendaciones para el estudio, éstas podrían evaluarse o aplicarse a la brevedad posible.

Con respecto a la subcategoría de evaluación de "Contenido de los reportes de progreso/reportes anuales/reportes de seguridad de seguimiento" se realizó una revisión a fondo sobre las especificaciones que establecen las Guías oficiales mencionadas en la Tabla 10. Con esto se pudo observar que el contenido solicitado por la Autoridad Sanitaria de la UE, EUA y los EUM es muy variable para los reportes que se entregarán a lo largo del estudio como se muestra en la Tabla 11. En las Guías revisadas se encontró que la Guías de la FDA y de COFEPRIS son las que contemplan más aspectos para los reportes que se realizan a lo largo del estudio. Por un lado la Guía de la FDA se enfoca más a establecer el tipo de compromiso o requerimiento junto con las fechas importantes del estudio, el establecimiento del estatus del estudio y la justificación del estatus del estudio conforme a las fechas antes mencionadas; mientras que la Guía de COFEPRIS se enfoca más al apego a los objetivos y metodología que se ha tenido durante la ejecución del estudio, así mismo, la Guía de COFEPRIS hace énfasis en que se

deben describir las RAMs detectadas en los pacientes y descripción de hallazgos (eventualidades) que surgieron durante la ejecución del estudio, además de proporcionar formatos de tablas para la presentación de resultados de los reportes de seguridad de seguimiento. En contraste con estas Guías, la Guía de la EMA es menos extensa y no describe a detalle la elaboración de los reportes que deben entregarse a lo largo de la ejecución del estudio, mencionando únicamente que este tipo de reportes deberán contener información relevante acerca de los 5 aspectos mencionados en la Tabla 11, siendo incluso más ambigua en cuanto a la presentación de estos resultados.

Con base a lo antes descrito, es evidente que cada autoridad sanitaria tiene su propio criterio en relación a qué tipo de información es relevante para informar acerca del progreso de un ESPA no intervencional, sin embargo, el hecho de que los reportes describan no solo el estatus del estudio sino cómo presentar las RAMs presentadas en los pacientes durante el estudio, permite que se estandarice una presentación para este tipo de resultados y también hace que el estudio no pierda de vista el reporte de RAMs que contribuyen al objetivo principal en común de un ESPA no intervencional que forma parte de las actividades adicionales de Farmacovigilancia que se realizan posteriores a la autorización de un medicamento.

También, el hecho de describir los hallazgos o eventualidades que se suscitaron a lo largo del mismo (puede ser en relación al reclutamiento de pacientes, la recolección de la información, la calidad de la información proporcionada por los pacientes, etc.) permite no solo proponer mejoras a la metodología del estudio sino también sirve como experiencia para sugerir y realizar ESPA no intervencionales que sean viables, en los cuales se obtengan resultados confiables y se alcancen los objetivos de Farmacovigilancia del estudio.

Por último, para la subcategoría de evaluación de "Contenido de los reportes finales" se revisó la sección que describe la elaboración del reporte final de un ESPA no intervencional de cada una de las Guías mencionadas anteriormente y se realizó un listado de todas las especificaciones de contenido (Tabla 12). Con lo anterior se elaboró una tabla que permitió establecer una comparación entre la

UE, los EUA y los EUM, resaltando cuáles y cuantas especificaciones son contemplados, así como cuáles y cuantas especificaciones no son contemplados en cada una de las Guías. En esta sección las oportunidades de mejora serán descritas a lo largo del texto junto con la importancia de las especificaciones que no sean contempladas en cada una de las Guías.

Con base en los resultados mostrados en la Tabla 12, se observó de manera general que las dos Guías de la EMA son las que consideran un mayor número de especificaciones para la redacción del reporte final de un ESPA no intervencional, seguido de la Guía de COFEPRIS y, por último, la Guía de la FDA. Además de esto, también se observó que la EMA se enfoca más a establecer y detallar el contenido de los reportes finales que los reportes de progreso a diferencia de la FDA, la cual profundiza más en la elaboración de los reportes anuales. En este sentido, las Guía de COFEPRIS se encuentran un poco más equilibradas en cuanto a que contemplan una explicación a detalle del contenido tanto de los reportes de seguridad de seguimiento como del reporte final.

Con respecto a la cantidad de especificaciones que tiene la Guía de COFEPRIS esta es similar al número de especificaciones que tiene la Guía de la EMA (lo anterior se debe a lo que ya se ha descrito en la sección 8.1 acerca de las bases la normatividad de los EUM). La diferencia que tiene la Guía de COFEPRIS con la Guía de la EMA radica en que esta primera carece de contemplar las siguientes especificaciones:

- ESPA de tipo colaborativo: Esta clarificación no se contempla en los EUM debido a que este tipo de estudios surgen en la UE, la cual está conformada por un conjunto de países. En este tipo de estudio la EMA ha fomentado que se realicen estudios colaborativos en donde exista una preocupación de seguridad para un producto medicinal y que varios TRS participen en éste. Si bien el concepto y la aplicación de este tipo de estudios buscan no solo buscar la manera de hacer más efectiva la ejecución de un ESPA no intervencional, sino que también tiene beneficios a nivel de comunicación y difusión de la información entre la comunidad científica y a nivel económico, esto último por las consideraciones que ofrece la EMA al realizar

este tipo de estudios. Lo anterior podría ser aplicado a los EUM para cuando exista una preocupación acerca del principio activo de algún medicamento, promoviendo que diferentes TRS trabajasen en conjunto en beneficio de los pacientes mexicanos.

- Países que abarca el estudio: similar al punto anterior, esta clarificación surge en la UE por el conjunto de países que la conforman, sin embargo, en los EUM se establece que “para el caso de estudios clínicos multicéntricos globales, se deberá incluir en el reporte de seguridad final la información en español de SRAM, RAM, ESAVI, EA y problemas de seguridad presentados en pacientes mexicanos durante el desarrollo del estudio”, por lo cual este apartado si debería ser mencionado en la Guía de COFEPRIS para ser descrito cuando aplique.
- Otras partes responsables del estudio: hace referencia a todas las partes involucradas en el ESPA y una breve descripción de sus funciones, incluyendo personal del TRS, organizaciones de investigación por contrato, personal designado para la recolección y reporte de información sobre RAMs, personal de instituciones de salud, comités de ética, junta directiva, entre otras. Esta sección es importante ya que no solo se detalla quién y cómo se llevó a cabo la metodología del estudio, sino que también permite realizar una trazabilidad de la información dependiendo del personal al que le fue asignado. Adicional a esto, es una manera de visualizar y tomar en cuenta todas las actividades y personal involucrado en la ejecución de un ESPA no intervencional.
- Fecha de registro en la base de datos nacional: importancia descrita anteriormente en la sección de “Contenido de los protocolos de ESPA no intervencionales conforme a las Guías oficiales”.
- Sesgos: Es importante que este apartado sea mencionado en la Guía de COFEPRIS como una sección del reporte final debido a que esta es la parte que les confiere validez a los resultados del estudio. Se deben tomar en cuenta las fuentes de errores sistemáticos de tal forma que se disminuya su impacto, evitando que subestime o sobrestime los resultados (Skelly *et al.*, 2012).

- Tratamiento de los datos: este apartado hace referencia al manejo de los datos previo al tratamiento estadístico. Es importante que en la Guía de COFEPRIS se describa la transformación de los datos, operaciones o cálculos que se realicen con los mismos con el fin de que quede esclarecido cómo se manejaron los datos cuantitativos en los análisis, desde cómo se obtuvo la información hasta qué grupos fueron escogidos y su justificación; lo anterior también contribuye a la validez de los resultados.
- Métodos estadísticos aplicados a datos faltantes: la importancia de considerar este apartado radica en que el impacto de los datos faltantes (por ejemplo, pacientes que fueron descontinuados del estudio o pérdida de datos de pacientes) puede llevar a sesgos, disminución del poder estadístico y de la validez de los hallazgos encontrados, por el contrario, incluir que se reconoce que existen datos faltantes, las condiciones que ocurrieron y los métodos para tratar esos datos aumentará la calidad de la investigación.
- Enmiendas al plan estadístico: este apartado forma parte de la tiene como finalidad describir algún tipo de análisis estadístico que no haya sido contemplado anteriormente en el plan de análisis estadístico o que se desvía de este con su correspondiente justificación.
- Datos de resultado: este apartado forma parte de los resultados y tiene como finalidad describir el número de sujetos que pertenecen a cada categoría de los resultados principales.
- Resultados principales: este apartado forma parte de los resultados y abarca las estimaciones con su intervalo de confianza, estimaciones del riesgo absoluto por un periodo de tiempo considerable, los resultados que estén directamente relacionados con los objetivos del estudio y aquellos resultados alternativos tales como análisis de subgrupos.
- Análisis de subgrupos: este apartado forma parte de los resultados y su importancia de mencionarlo como parte del reporte final radica en que estudia a la población en subgrupos, de manera que se extraiga la mayor cantidad de información posible de esta (Wang *et al.*, 2007)

- Análisis de interacciones: este apartado forma parte de los resultados y su importancia radica en que mediante este análisis se evalúa la heterogeneidad de los efectos del tratamiento con base en los niveles de referencia de una variable en la población estudiada.
- Validez externa de los resultados: este apartado forma parte del análisis de resultados, y la relevancia de mencionarlo en la Guía de COFEPRIS se relaciona con demostrar la validez y confiabilidad de los resultados del estudio en las condiciones en las que fue desarrollado.

Los puntos antes mencionados, en especial aquellos que conciernen a las especificaciones de resultados y análisis de resultados, podrían considerarse puntos clave que deben mencionarse al momento de la redacción de un reporte final.

En la Guía de COFEPRIS, en el apartado de resultados sólo se menciona que “se deberá describir cuáles son los resultados obtenidos durante la realización del estudio, de acuerdo a los objetivos planteados. Se espera que se describan a detalle los resultados relativos a los datos de seguridad del medicamento(s) o vacuna(s) evaluados”; a su vez en el apartado de análisis únicamente se menciona que “se deberá incluir una evaluación general de los resultados obtenidos durante la realización del estudio, incluyendo comorbilidades, tratamientos concomitantes u otros factores que permitan explicar o entender los resultados referentes a seguridad u otros problemas relacionados con el medicamento”, en ambos casos la Guía de COFEPRIS no describe específicamente la información que se debe de mencionar ni el orden que debe de seguir en dichas especificaciones y no está de más incluirlos por escrito en la Guía con el fin de estandarizar el tipo de información que se somete en los reportes finales de los ESPA no intervencionales.

Por otro lado, comparando la Guía de la FDA y las Guías de la EMA y COFEPRIS se encontró que la primera cuenta con las especificaciones que se mencionan a continuación mientras que la guía de la EMA carece de ellas:

- Lista de Abreviaturas: importancia descrita anteriormente en la sección de “Contenido de los protocolos de ESPA no intervencionales conforme a las Guías oficiales”.

- Lista de Anexos: importancia descrita anteriormente en la sección de “Contenido de los protocolos de ESPA no intervencionales conforme a las Guías oficiales”.
- Protección de información de los participantes del estudio: este apartado forma parte de la metodología, la cual también debe ser descrita en el reporte final de un ESPA no intervencional, el establecer cómo fueron garantizados la seguridad de la información de los participantes incluidos en el estudio (pacientes, familiares, médicos, etcétera), lo que permite apegarse a los principios éticos de la investigación en seres humanos y también demostrar que el ESPA se llevó a cabo conforme al diseño tipo no intervencional que fue propuesto en un inicio.

Finalmente se destaca que la FDA menciona brevemente en un párrafo lo que debe llevar un reporte final de un requerimiento o compromiso de estudio, destacando que debe explicarse el estudio y la discusión (o análisis de resultados) y debe ir enfocada al cumplimiento del compromiso o requerimiento que se estableció con la FDA. En este sentido se realizó una consulta al centro de atención del CDER de la FDA vía correo electrónico (Figura 10) y se confirmó que no existe una guía específica que describa ampliamente el contenido y formato de los reportes finales de los compromisos o requerimientos de estudio, esto lo atribuyen a la variabilidad de que existe para los tipos de estudios. Además, es importante destacar que en el cuerpo del correo sugieren la consulta de las guías internacionales del Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés), la cual fue iniciada y desarrollada en la UE por la Comisión Europea en 1980 (International Council for Harmonisation, 2018). Esto último confirma la trayectoria y experiencia que tiene la UE en la estandarización de los requerimientos regulatorios, lo que también se puede ver reflejado en su normatividad y en sus Guías oficiales publicadas.

to me ▾

Dear Ms. Menher,

You are correct that the final report submission does NOT follow the same content and format as the annual status summary report. They are distinct submissions, with distinct purposes and content requirements. The required content for the ASR is defined by statute and regulation as described in the Guidance we sent to you.

To my knowledge we do not have specific guidance on the content and format of PMR/PMC final reports. Such reports could vary significantly depending upon the type of study or clinical trial conducted (everything from animal studies and non-clinical lab studies to large randomized-controlled clinical trials), and whether the final report is submitted alone or as an NDA or BLA supplemental application. It is up to the applicant to submit information adequate to meet the obligations of the specific PMR or PMC.

There are guidance documents and standards for study/trial reports that apply not just to those conducted to address a PMR or a PMC, but also to studies/trials conducted under INDs or to support an NDA/BLA or supplement approval. Additionally, there are international standards regarding good clinical practices and reporting of studies/trials: <http://www.ich.org/products/guidelines.html>.

CDER has many other guidance documents that may be applicable depending upon the type of study/trial and applicable to certain aspects of the final report, such as those below:

[E3 Structure and Content of Clinical Study Reports - Questions and Answers \(R1\)](#)

[E6\(R2\) Good Clinical Practice](#)

[E9\(R1\) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials](#)

These and many others can be found at the [CDER Guidance search page](#)

Also, you may wish to take a look at the following web page: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm248635.htm> for more information on data standards for submission.

Best regards,  
RL - Drug Information Specialist  
Division of Drug Information | Center for Drug Evaluation and Research | Food and Drug Administration

For up-to-date drug information, follow the FDA's Division of Drug Information on Twitter [@FDA\\_Drug\\_Info](#)

*This communication is consistent with 21 CFR 10.85(k) and constitutes an informal communication that represents our best judgment at this time but does not constitute an advisory opinion, does not necessarily represent the formal position of the FDA, and does not bind or otherwise obligate or commit the agency to the views expressed.*

**Figura 10** Respuesta de la FDA a través del portal de consulta del CDER acerca de la existencia de las Guías para la elaboración y formato del reporte final para los Compromisos o Requerimientos de Estudio. (Nota: Elaboración propia.)

Con la información antes descrita se pudo constatar que en efecto la solicitud de estudios post-autorización enfocados a la seguridad de los medicamentos está incrementando con el paso de los años, lo cual se ve reflejado en la constante actualización de la normatividad que los regula, tanto en los EUM como en la UE y EUA. Esto se debe a dos razones principales, en primer lugar, porque son necesarios para la identificación de nuevos riesgos y la caracterización de riesgos ya conocidos en la práctica clínica cotidiana; y en segundo lugar porque estos también pasan a formar parte de la información global de seguridad del medicamento (a nivel mundial).

Con este análisis también se observó que las Guías oficiales que surgen a raíz de la normatividad de cada autoridad regulatoria tienen puntos a favor como se muestra en la Tabla 13.

Tabla 1

*Puntos a favor de la EMA, FDA y COFEPRIS en cada categoría de evaluación*

Categoría de evaluación	Subcategorías de evaluación	EMA (UE)	FDA (EUA)	COFEPRIS (EUM)
Regulación	Define a detalle un ESPA y establece la definición de “no intervencional”	Sí	No	No
	La Autoridad Sanitaria puede solicitar un ESPA no intervencional cuando exista una preocupación en la seguridad del medicamento	Sí	Sí	Sí
	Los ESPA no intervencionales son solicitados específicamente como una condición para obtener la autorización de un medicamento o están sujetos a sanciones legales en caso de incumplimiento	Sí	Sí	No
	Existe fomento a los TRS para la realización de un ESPA no intervencional voluntario	Sí	Sí	No
	Existe una base de datos que se encuentre actualizada para los ESPA no intervencionales	Sí	Sí	No
	Total del número de Guías oficiales que señalan el marco regulatorio y la elaboración de protocolo y reportes de los ESPA no intervencionales	4	2	1
	Más de 3 actualizaciones a las Guías oficiales relacionadas a los ESPA no intervencionales	Sí	No	No
	Profundización en la regulación de un ESPA no intervencional: requerimientos, enmiendas, procedimiento y fechas de sometimiento	Sí	No	Sí
Diseño	Descripción para la elaboración de protocolos de un ESPA no intervencional en la Guía oficial	+++	+	++
	La Guía proporciona referencias científicas para el diseño de un ESPA	Sí	No	No
Presentación de Resultados	Se solicitan reportes a lo largo de la ejecución del ESPA no intervencional, antes de su finalización	Sí	Sí	Sí
	Se solicita un reporte final de un ESPA no intervencional	Sí	Sí	Sí
	Descripción para la elaboración de reportes de progreso/anuales/de seguridad de seguimiento de un ESPA no intervencional	+	++	+++
	Descripción para la elaboración de reportes finales de un ESPA no intervencional	+++	+	++

*Nota:* Elaboración propia

En esta tabla se puede observar que en la categoría de evaluación que concierne a la Regulación, la EMA tiene varias fortalezas sobre lo que establece la FDA y COFEPRIS. La primera de estas es que describe amplia y detalladamente lo que es un ESPA de tipo no intervencional, definiendo los alcances del mismo; en segundo lugar, la EMA publica un mayor número de Guías para cada ámbito de los ESPA no intervencionales y éstas son actualizadas constantemente; y, en tercer lugar, la EMA contempla la imposición de ESPA no intervencionales como actividad adicional de FV y le da un peso legal al incumplimiento de mismo.

En la segunda categoría de evaluación que concierne al Diseño, la EMA tiene una fortaleza por sus Guías publicadas para diseño de ESPA no intervencionales, ya que estas Guías contemplan más especificaciones para el protocolo de un ESPA no intervencional y proporcionan referencias científicas especializadas en el diseño de estudios observacionales, lo cual a la larga va a tener un impacto en la ejecución del mismo, dado que un protocolo que ha sido elaborado contemplando varios aspectos en la metodología será más sencillo de ejecutar y arrojará mejores resultados.

Con base en la tercera categoría de evaluación referente a la presentación de resultados se habló de dos tipos de reportes: los reportes entregados a lo largo de la ejecución del estudio y el reporte final de estudio. Para el caso de los reportes entregados a lo largo de la ejecución del estudio la Guía de la COFEPRIS tiene un punto a su favor sobre las Guías de la EMA y la FDA debido a que proporciona una mejor explicación para la presentación de los reportes de seguridad de seguimiento, teniendo en cuenta más especificaciones y proporcionando ejemplos de tablas de resultados. Seguido de esta Guía, la Guía de la FDA tiene un punto a su favor debido a que contempla describir ampliamente el estatus del estudio y su justificación, lo cual puede ser retomado para la Guía de COFEPRIS y esto contribuiría a la toma de decisiones en caso de que se presenten eventualidades que demoren el estudio (lo cual es muy común en este tipo de estudios en los EUM). Por otro lado, para la presentación del reporte final de un ESPA no intervencional, se puede tomar de referencia a las Guías de la EMA debido a que contemplan un mayor número de especificaciones y se encuentran descritas ampliamente. Cabe mencionar que, si bien esto ya se está intentando poner en práctica en los EUM (a través de la reciente actualización de la NOM y sus guías), el presente trabajo mostró que, en la Guía de COFEPRIS actual, todavía no se contemplan muchas de las especificaciones que contiene originalmente la Guía de la EMA, las cuales son importantes para la presentación y tratamiento de los datos y para garantizar resultados con validez científica.

Finalmente, el análisis comparativo de la regulación, diseño y presentación de resultados de los ESPA no intervencionales entre la normatividad mexicana y la

normativa que establecen dos de las autoridades regulatorias más representativas a nivel internacional también permitió proponer oportunidades de mejora en las tres categorías de evaluación, las cuales se resumen en la Tabla 14:

Tabla 14

*Propuestas de oportunidades de mejora para la normatividad y Guías que regulan a los ESPA no intervencionales en los EUM*

<b>Categoría de evaluación</b>	<b>Oportunidad de mejora propuesta</b>
<b>Regulación</b>	<p>Definir y establecer el alcance de un ESPA no intervencional para establecer los requisitos y lineamientos aplicables para este tipo de estudios en México.</p> <p>Conceder un mayor peso científico y legal en la solicitud y cumplimiento de un ESPA no intervencional en materia de Farmacovigilancia para que mejorar su diseño, ejecución y que se obtengan resultados a favor de la salud pública en México.</p> <p>Fomentar la realización voluntaria o conjunta de ESPA no intervencionales en México de tal forma que no se pierda su objetividad y validez científica.</p> <p>Definir y ejemplificar el tipo de enmiendas que puede tener un ESPA para mejorar el contenido de la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica y que sirva como referencia para la elaboración y entrega de enmiendas a la autoridad sanitaria.</p> <p>Contar con un registro nacional actualizado y completo de los ESPA no intervencionales que se están llevando en nuestro país para promover la transparencia y la participación de los profesionales de la salud en esta área.</p>
<b>Diseño</b>	<p>Describir detalladamente los tipos de diseño a sugerir para un ESPA para mejorar el contenido de la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica.</p> <p>Proporcionar fuentes referenciales de instituciones reconocidas para mejorar el contenido de la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica y que sirvan como eje para el diseño de protocolos ESPA no intervencionales viables y que cumplan con los objetivos de Farmacovigilancia.</p> <p>Tomar en cuenta las especificaciones internacionales de contenido de protocolos para los ESPA no intervencionales (ver análisis de resultados) para para mejorar el contenido de la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica.</p>
<b>Presentación de resultados</b>	<p>Establecer un tiempo de respuesta a los reportes de seguimiento y finales sometidos a COFEPRIS para establecer una obligación mutua entre la Autoridad Sanitaria y el TRS.</p> <p>Tomar en cuenta las especificaciones internacionales de contenido de reportes en la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica actual para mejorar la elaboración y contenido de los reportes de seguridad de seguimiento y reportes finales de los ESPA no intervencional.</p>

*Nota:* Elaboración propia

## 7. Conclusiones

Con el presente trabajo se logró realizar un análisis comparativo de tres categorías de evaluación: regulación, diseño y presentación de resultados en torno a los ESPA no intervencionales de acuerdo a lo que establece COFEPRIS, la EMA y la FDA, gracias a que las tres autoridades comparten el enfoque de protección y promoción de la salud humana mediante la Farmacovigilancia.

A partir del análisis comparativo de la categoría de regulación se propusieron las siguientes oportunidades de mejora: detallar y establecer el alcance de la definición de "no intervencional" para los ESPA, conceder un mayor peso científico y legal en la solicitud y cumplimiento de un ESPA, fomentar la realización voluntaria de un ESPA, definir y ejemplificar el tipo de enmiendas que puede tener un ESPA y por último contar con un registro nacional actualizado y completo.

A partir del análisis comparativo de la categoría de diseño se propusieron las siguientes oportunidades de mejora: describir detalladamente los tipos de diseño a sugerir para un ESPA, proporcionar fuentes referenciales de instituciones reconocidas para el diseño de los ESPA y tomar en cuenta las especificaciones internacionales de contenido de protocolos para los ESPA no intervencionales en la Guía de la COFEPRIS actual.

A partir del análisis comparativo de la categoría de presentación de resultados se propusieron las siguientes oportunidades de mejora: establecer un tiempo de respuesta a los reportes de seguimiento y finales sometidos a COFEPRIS y tomar en cuenta las especificaciones internacionales de contenido de reportes en la Guía de la COFEPRIS actual para mejorar la elaboración de reportes de seguridad de seguimiento y reportes finales de los ESPA.

Se describieron los antecedentes de la Farmacovigilancia permitiendo resaltar su importancia en la salud pública y la relación que tienen con los ESPA no intervencionales.

Se identificaron los lineamientos que rigen a los ESPA no intervencionales en México permitiendo realizar el análisis comparativo con los lineamientos que establece la UE y los EUA.

Se generó un cuadro comparativo que permitió resaltar las oportunidades de mejora y fortalezas de cada una de las autoridades regulatorias con respecto a los ESPA.

A raíz del análisis comparativo se detectaron oportunidades de mejora para la regulación, diseño y presentación de resultados, contribuyendo a la actualización y mejora continua de la Farmacovigilancia en nuestro país.

## 8. Prospectivas

La Farmacovigilancia es un área importante en la salud pública y que actualmente está en desarrollo y se actualiza periódicamente en nuestro país, lo anterior se puede ver reflejado en la reciente actualización de la normatividad y las guías emitidas por la autoridad sanitaria. En este sentido, vale la pena reconocer que los EUM cuentan con la iniciativa de introducir buenas prácticas de Farmacovigilancia tomando como referencia a la normatividad de la EMA (la cual es la más completa y actualizada), sin embargo, en la práctica de la Farmacovigilancia y en el cuidado del paciente, aún queda mucho por hacer.

Los ESPA no intervencionales son importantes debido a que son una alternativa mucho más dirigida y elaborada que los sistemas de reporte espontáneo y de estos se puede obtener información valiosa sobre el perfil de seguridad de los medicamentos en una población de un país en particular. Bajo esta premisa, este trabajo también tiene la intención de evidenciar que este tipo de estudios deben ser tomados en cuenta no sólo como un trámite a cumplir con la Autoridad Sanitaria, sino como parte de un sistema de Farmacovigilancia, en el cual, tanto los TRS como los profesionales de la salud designados a la regulación, diseño, ejecución y presentación de resultados de los ESPA, tienen como fin último el bienestar de un paciente que está utilizando un medicamento.

Con este trabajo también se espera que, como parte de la participación que tenemos los profesionales de la salud en la Farmacovigilancia mexicana, se contribuya a la mejora constante de las Guías que se utilicen para llevar a cabo este tipo de actividades adicionales de FV (como es el caso de los ESPA) mediante la detección de mejoras que ocurren justamente al poner en práctica dichas actividades de FV.

Se espera que, con el paso de tiempo, la Farmacovigilancia en EUM evolucione en dos aspectos (teórico y práctico) junto con lo que se ha propuesto y desarrollado en los países pioneros en FV. En primer lugar, la evolución de la parte teórica permitirá contar mejores Guías y lineamientos que regulen a los ESPA no intervencionales y a otras actividades de FV. Posteriormente, llevar a cabo esta

teoría de forma adecuada, viable, científica y ética tendrá un impacto en la salud pública de nuestro país y la FV cumplirá uno de sus principales objetivos: velar por el cuidado y seguridad de los pacientes y mejorar la salud pública.

## 9. Referencias

- Abbott, A. (13 de junio de 2014). *Nature*. Obtenido de International weekly journal of science: <http://www.nature.com/news/european-medicines-agency-set-to-publish-clinical-trial-reports-1.15410>
- Almenoff, J., Tonning, J., Gould, A., Szarfman, A., Hauben, M., Ouellet-Hellstrom, R., . . . Lacorix, K. (2005). Perspectives on the use of data mining in pharmacovigilance. *Drug Saf*, 28(11), 981-1007.
- Arora, D. (2012). *Pharmacovigilance. An industry perspective*. India: PHARMAPUBLISER.
- Arshadul, H., Sajjan, D., Maxwell, T., & Boerstoeel, M. (2017). Postmarketing Surveillance Studies - An Industry Perspective on Changing Global Requirements and Implications. *Clinical Therapeutics*, 39(4), 675-685.
- Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. (16 de Enero de 2017). *Código*. Obtenido de CANIFARMA: <http://codigof.mx/la-nueva-era-la-farmacovigilancia-en-mexico/>
- Borja Villegas, J., & Souto Pais, M. (2006). Importancia de la farmacovigilancia en la práctica del médico de familia. *SEMERGEN -Medicina de Familia*, 32(7), 334 - 338.
- Budnitz, D. (2006). National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *External Web Site Icon JAMA*, 296, 1858-66.
- Cerda, J., Vera, C., & Rada, G. (2013). Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. *Revista Médica Chile*, 141, 1329-133.
- Chan, E., Liu, K., Chui, C., Sing, C.-W., Wong, L., & Wong, I. (2015). Adverse drug reactions – examples of detection of rare events using databases. *Br J Clin Pharmacol*, 80(4), 855-861.
- Cohlan, S. (2953). Excessive intake of vitamin A during pregnancy as a cause of. *AMA AM J Dis Child*, 86(3), 348-9.
- Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios. (04 de Noviembre de 2016). *Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios*. Obtenido de <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Medicamentos/4-Post-Comercializaci%C3%B3n-.aspx>
- De Abajo, F. (1989). Las reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clin.*, 530(5), 92.
- Diario Oficial de la Federación. (1983). *REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*. Ciudad de México.

- EMA. (28 de Marzo de 2017). *Guideline on good pharmacovigilance practices Module V – Risk management systems*. Recuperado el 23 de agosto de 2017, de [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)
- European Commission-EMA. (2007). *Report on the Conference on the Operation of the clinical Trials Directive (Directive 2011/20/EC) and Perspectives for the Future*. Londres: European medicines Agency.
- European Commission. (2008). *Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment*. Bruselas: European Commission. Obtenido de [http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack\\_12\\_2008/pharmacovigilance-ia-vol1\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf).
- European Medicines Agency. (2006). *ICH Topic E 8 General Considerations for Clinical Trials*. Londres: EMEA.
- European Medicines Agency. (12 de Enero de 2015). EMA. Obtenido de Post-authorisation safety studies. Encouraging joint studies: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2015/03/WC500184244.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2015/03/WC500184244.pdf)
- European Medicines Agency. (28 de Marzo de 2017). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*. Obtenido de Module V - Risk management systems (Rev2): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129134.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf)
- European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). (2011). *ENCePP Considerations on the definition of non-interventional trials under the current legislative framework (Clinical Trials Directive 2001/20/EC)*. Londres: ENCePP Secretariat, European Medicines Agency.
- Evans, B. (2012). The Ethics of Post-marketing Observational Studies of Drug Safety Under Section 505 (o)(3) of the Food, Drug, and Cosmetic Act. *American Journal of Law & Medicine*, 38, 577 -606.
- Fernández, R. S. (2013). *Guía dermatológica para atención primaria* (Primera ed.). Barcelona, España: Marge Medica Books.
- Guemes, M. (1999). Adverse reactions and other drug-related problems in an emergency service department. *Rev Esp Salud Pública*, 8(511), 73.
- Herrera-Kiengelher, L., Chi-Lem, G., Báez-Saldaña, R., Torre-Bouscoulet, L., Regalado-Pineda, J., López- Cervantes, M., & Pérez-Padilla, R. (2005).

- Frequency and Correlates of Adverse Events in a Respiratory Diseases Hospital in Mexico City. *Chest.*, 128(6), 3900-5.
- Hill, K., Ross, J., Egilman, D., & Krumholz, H. (2008). The ADVANTAGE Seeding Trial: A Review of Internal Documents. *Annals of Internal Medicine*, 149, 251-258.
- Hoekman, J., Klamer, T., Mantel-Teeuwisse, A., Leufkens, H., & De Bruin, M. (2016). Characteristics and follow-up of postmarketing studies of conditionally authorized medicines in the EU. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 82, 213-216.
- Honigman. (2001). Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc*(8), 254 - 66.
- Institute of Medicine. Committee on Identifying and Preventing Medication Errors. (2006). *Preventing Medication Errors*. Washington, DC: The National Academies Press.
- International Council for Harmonisation. (07 de Marzo de 2018). *International Council for Harmonisation: History*. Obtenido de ICH: <http://www.ich.org/about/history.html>
- Kasliwal, R. (2012). Spontaneous Reporting in Pharmacovigilance: Strengths, Weaknesses and Recent Methods of Analysis. *Journal of Clinical and Preventive Cardiology*, 1, 20-23.
- Kessler, D., Rose, J., & Temple, R. (1994). Therapeutic-Class Wards - Drug Promotion in a Competitive Marketplace. *New England Journal of Medicine*, 331, 1350-1353.
- Liu, M., McPeck Hinz, E., Matheny, M., Denny, J., Schildcrout, J., & Miller, R. (2013). Comparative analysis of pharmacovigilance methods in the detection of adverse drug reactions using electronic medical records . *Journal of the American Medical Informatics Association*. *JAMIA*, 20(3), 420-423.
- London, A., Kimmelman, J., & Carlisle, B. (2012). Rethinking Research Ethics: The Case of Postmarketing Trials. *Science*, 544-545.
- Macias, D., De la Fuente, C., & Montero, D. (2012). Post-marketing studies of new insulins: sales or science? *BMJ*, 344.
- Mendoza, N. (2008). *Farmacología médica*. Ciudad de México: Médica Panamericana.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. (2010). *Estudio IBEAS Prevalencia de los efectos adversos en hospitales de Latinoamérica*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social.
- Olivier, P. (2001). Preventability of adverse effects in a medical emergency service. *Therapy*, 275(8), 56.

- Organización Mundial de la Salud. (2004). *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Ginebra: OMS.
- Parmenter, L. (2012). US and European Perspectives on Interventional and Observational Research Designs in Post-Marketing Safety. *Applied Clinical Trials*, 1.
- Patel, P. (2002). Drug-related visits to emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy*, 22, 915 - 23.
- Pirmohamed, M. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ*, 15(19), 329.
- Roche. (Agosto de 2017). *U S Food and Drug Administration*. Obtenido de [https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3639b1c\\_06.pdf](https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3639b1c_06.pdf)
- Roehr, B. (2012). FDA should tighten post-marketing surveillance of prescription drugs, says Institute of Medicine. *BMJ*, 345.
- Schneeweiss, S. (2002). Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*, 285(91), 58.
- Skelly, A., Dettori, J., & Brodt, E. (2012). Assessing bias: the importance of considering confounding. *Evid Based Spine Care J.*, 3(1), 9-12. doi:10.1055/s-0031-1298595
- Slone Epidemiology Center at Boston University. (2006). *Patterns of medication use in the United States*. Boston: s.n.
- Sox, H., & Rennie, D. (2008). Seeding Trials: Just Say "No". *Annals of Internal Medicine*, 149(4), 279- 289.
- Suvarna, V. (2010). Phase IV of Drug Development . *Perspectives in Clinical Research*, 1(2), 57–60.
- Thiese, M. (2014). Observational and interventional study design types; an overview. *Biochemia Medica*, 24(2), 119-210.
- Toumi, M. (2017). *Introduction to Market Access for Pharmaceuticals*. Estados Unidos: CRC Press.
- Uppsala Monitoring Centre. (22 de agosto de 2017). *Uppsala Monitoring Centre*. Obtenido de UMC: <https://www.who-umc.org/>
- Wang, R., Lagakos, S., Ware, J., Hunter, D., & Drazen, J. (2007). Statistics in Medicine — Reporting of Subgroup Analyses in Clinical Trials. *The New England Journal of Medicine*, 357, 2189-2194. doi:10.1056/NEJMSr077003
- Wong, C., & Dimah, S. (17 de June de 2000). Techniques in pharmacovigilance. *The Pharmaceutical Journal*, 264(7101), p922-923. Obtenido de

<http://www.pharmaceutical-journal.com/techniques-in-pharmacovigilance/20001845.article>

World Health Organization. (2002). *The importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products*. Reino Unido: World Health Organization.

World Health Organization. (2008). *Medicines: safety of medicines -adverse drugs reactions. Fact Sheet N°293*. Obtenido de [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/en/)

Yang, W., Zilov, A., & Soewondo, P. (2010). Observational studies: going beyond the boundaries of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.*, 88(1), 3-9.

Zeion, J.-D., Ross, J., Atal, I., Vivot, A., Downing, N., Baron, G., & Ravaud, P. (2017). Postmarketing studies for novel drugs approved by both the FDA and EMA between 2005 and 2010: a cross-sectional study. *British Medical Journal Open*, 7(12).

## 10.Apéndice

### Glosario

Término	Definición
Actividades adicionales de Farmacovigilancia:	a las que se consideran necesarias cuando las de rutina no son suficientes, por ejemplo, de manera enunciativa mas no limitativa, a) programas de Farmacovigilancia, b) estudios de Farmacovigilancia, c) reporte estimulado, d) vigilancia activa, e) estudios clínicos
Actividades de Farmacovigilancia de rutina:	a las aplicables a todos los medicamentos y vacunas que se consideran necesarias para identificar, monitorear y caracterizar los riesgos de los medicamentos y vacunas, por ejemplo, de manera enunciativa mas no limitativa, a) vigilancia pasiva, b) reporte espontáneo, c) series de casos, d) métodos sistemáticos para la evaluación de reportes espontáneos.
Balance beneficio/riesgo:	al resultado de la evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento o vacuna en relación con los riesgos.
Centro Integral de Servicios:	es el espacio único de atención al usuario que permite proporcionarle información clara, completa y oportuna, desde el primer contacto telefónico o personal con la institución, hasta el ingreso del trámite y la entrega de la resolución.
Centro Nacional de Farmacovigilancia:	al área de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos, adscrita a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, que se encarga conforme la normativa aplicable, de emitir las políticas y lineamientos para la operación de la Farmacovigilancia en el territorio nacional.
Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios:	La COFEPRIS es un órgano desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa encargada de la regulación, control y fomento sanitario del país.
Comité de moléculas nuevas (CMN):	al órgano auxiliar de consulta y opinión previa a las solicitudes de registros de medicamentos y demás insumos para la salud que sean presentados ante la Secretaría de Salud y que puedan contener una molécula nueva en términos del Reglamento de Insumos para la Salud y la normativa aplicable en la materia.
Compromisos de Estudios Post- Autorización	estudios que los patrocinadores conducen después de la aprobación para recabar información adicional acerca del uso óptimo, eficacia y seguridad de un producto que los patrocinadores han aceptado llevar a cabo de forma voluntaria para la FDA.
Daño	Alteración estructural o funcional del organismo y/o cualquier efecto perjudicial derivado de aquella.
Denominación distintiva:	al nombre que como marca comercial le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirla de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes.

Denominación genérica o nombre genérico:	al nombre del medicamento o vacuna, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa, reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria.
Enmienda:	cualquier cambio a un documento que forma parte del proyecto o protocolo de investigación, derivado de variaciones a la estructura metodológica, sustitución del investigador principal o ante la identificación de riesgos en los sujetos de investigación. Los documentos susceptibles de enmienda son: proyecto o protocolo, carta de consentimiento informado, manual del investigador, documentos para el paciente, escalas de medición y cronogramas.
Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos (EEMR):	es una estrategia para manejar riesgos graves, conocidos o potenciales, asociados con un medicamento y es solicitado por la FDA para asegurar que los beneficios de un medicamento sobrepasan sus riesgos. Este documento es similar al PMR de la UE y EUM.
Estudio clínico:	a cualquier investigación que se lleva a cabo en seres humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento en investigación. Para los propósitos de esta Norma, se dividen en dos tipos: a) estudios de intervención (también conocidos como ensayos clínicos) y b) estudios de no intervención (estudios observacionales). Incluye los estudios fase I, II, III y IV, a que se refiere el artículo 66 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
Estudio clínico finalizado:	es el estudio clínico que ya ha terminado y del cual se cuenta con el reporte final.
Estudio de Farmacovigilancia (cuyo objetivo es la seguridad):	a cualquier estudio clínico relacionado con un medicamento o vacuna autorizada que busca identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo de seguridad, el cual posibilita confirmar el perfil de seguridad del medicamento o vacuna, proponer medidas efectivas y medir su efectividad para la minimización de riesgos. Estos estudios podrán tener un diseño de estudio de tipo intervencional o no intervencional.
Estudio de Seguridad Post-Autorización:	aquel estudio que se lleva a cabo después de que un medicamento ha sido autorizado para poder obtener más información acerca de la seguridad de un medicamento, o para medir la efectividad de las medidas de manejo de riesgos.
Estudio intervencional:	estudios que, como parte de la metodología, modifican las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.
Estudio no intervencional:	estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables

European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos):	fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. agencia de la Unión Europea descentralizada que se encarga de la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos en la Unión Europea y su supervisión
Evento Adverso (EA):	a cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.
Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI):	a la(s) manifestación(es) clínica(s) o evento médico que ocurren después de la vacunación y son supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. La temporalidad dependerá de cada una de las vacunas.
Farmacovigilancia (FV):	a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.
Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)	es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos (tanto para personas como para animales), medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y derivados sanguíneos.
Medicamento:	a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrólitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios. Como se establece en el artículo 221, fracción I de la Ley General de Salud.
Medicamento biotecnológico:	a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables. La forma de identificación de estos productos

Medicamento genérico:	será determinada en las disposiciones reglamentarias. Como se establece en el Artículo 222 Bis, de la Ley General de Salud. a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopéicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia. Como se establece en el Artículo 2o., fracción XIV del Reglamento de Insumos para la Salud.
Molécula Nueva:	a la sustancia de origen natural o sintético que es el principio activo de un medicamento, no utilizada previamente en el país, cuya eficacia, seguridad y fines terapéuticos no hayan sido completamente documentados en la literatura científica. Como se establece en el Artículo 2o., fracción XV del Reglamento de Insumos para la Salud. Para efectos del Comité de Moléculas Nuevas, se clasificarán como moléculas nuevas a aquellas que se encuentren dentro de las siguientes categorías: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aquel fármaco o medicamento que no tenga registro a nivel mundial y que se pretende registrar en México (nueva entidad molecular).</li> <li>• Aquel fármaco o medicamento que, aun existiendo en otros países, con experiencia clínica limitada o información controvertida, no tenga registro en México y pretenda registrarse en nuestro país.</li> <li>• Aquel medicamento que pretenda hacer una combinación que no exista en el mercado nacional de dos o más fármacos.</li> <li>• Aquel fármaco o medicamento existente en el mercado que pretenda comercializarse con otra indicación terapéutica.</li> </ul>
Norma Oficial Mexicana: Notificación/reporte espontáneo:	a cualquier comunicación no solicitada por parte del titular de registro sanitario o su representante legal en México o de agencia regulatoria u otro organismo, en la cual el informante/notificador describe un reporte de caso individual con Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento, Reacción Adversa a un Medicamento, EA, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas de un paciente al que le fue administrado uno o más medicamentos/vacunas y que no surge de un estudio.
Notificación:	a la acción mediante la cual se hace del conocimiento al CNFV de una Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento, Reacción Adversa a un Medicamento, EA, ESAVI en el formato emitido para tal fin.
Oportunidad de Mejora:	áreas que no necesariamente son incorrectas o incumplen con los requerimientos de un estándar, pero que son prácticas que se han

	implementado de una manera deficiente y se pueden potenciar o realizar de una manera más eficiente.
Paciente/Consumidor:	a la persona que utiliza, recibe o se administra un medicamento o vacuna, tal como un paciente o una persona sana que consume un medicamento o vacuna.
Perfil de seguridad:	al resultado de la evaluación del balance beneficio/riesgo del medicamento o vacuna, que se plasma en un documento.
Plan de Farmacovigilancia:	al documento en el que se describen las actividades de rutina y en algunos casos actividades adicionales, de acuerdo a las especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna, diseñadas para monitorear, identificar y caracterizar los riesgos de los medicamentos o vacunas. Este documento forma parte del plan de manejo de riesgos, a continuación se describen las actividades de rutina y adicionales.
Plan de Manejo de Riesgos (PMR):	al documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos. Incluye: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna;</li> <li>• Plan de Farmacovigilancia, y</li> <li>• Plan de minimización de riesgos.</li> </ul>
Preocupación de seguridad o asunto de seguridad:	al riesgo identificado importante, riesgo potencial importante o información faltante de un medicamento o vacuna.
Profesional de la Salud:	a las personas calificadas, tales como médicos, odontólogos, veterinarios, biólogos, bacteriólogos enfermeros, trabajadores sociales, químicos, psicólogos, optometristas, ingenieros sanitarios, nutriólogos, dietólogos, patólogos y todo aquel profesional relacionado con las ciencias químico-farmacéuticas y ciencias de la salud humana, que cuenten con títulos profesionales o certificados de especialización que hayan sido legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, de conformidad con el artículo 79 de la Ley General de Salud.
Punto de Corte de Información (PCI):	a la fecha en la que termina el periodo del reporte periódico de seguridad, a partir de la cual se debe recabar información para la entrega del siguiente reporte periódico de seguridad y que determina el tiempo máximo de su entrega.
Reacción Adversa a Medicamentos (RAM):	a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.
Reporte de seguridad de un estudio clínico:	al documento detallado que describe la frecuencia e incidencia de eventos adversos presentados durante el desarrollo del estudio clínico. Puede ser de seguimiento (todos los realizados durante la ejecución del estudio) o final (el realizado al término del estudio).
Responsable de Farmacovigilancia:	al profesional de la salud capacitado en Farmacovigilancia, encargado de coordinar e implementar las actividades en materia de Farmacovigilancia, quien será el único interlocutor válido en esta materia ante el CNFV, de conformidad con la normativa aplicable.

Requerimientos de Estudios Post- Autorización	estudios que los patrocinadores conducen después de la aprobación para recabar información adicional acerca del uso óptimo, eficacia y seguridad de un producto a solicitud de la FDA.
Riesgo identificado:	al suceso médico no deseado, para el cual existen pruebas suficientes de una asociación con el medicamento o vacuna de interés.
Riesgo importante:	al riesgo identificado o potencial que puede tener un impacto negativo en el balance beneficio/riesgo del producto o que tenga implicaciones para la salud pública. Lo que constituye un riesgo importante dependerá de varios factores incluyendo el impacto en el individuo, la seriedad del riesgo y el impacto en la salud pública.
Riesgo potencial:	al suceso médico no deseado, para el cual existen bases que permiten suponer una asociación con el medicamento o vacuna de interés, pero dicha asociación no ha sido confirmada.
Salud	estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.
Sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM):	a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.
Titular del Registro Sanitario (TRS):	a la persona física o moral que detenta el registro sanitario otorgado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para un medicamento/vacuna, el cual cumple con el artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud y demás normativa aplicable.
Unidad de Farmacovigilancia (UFV):	a la entidad dedicada a la implementación y desarrollo de actividades de Farmacovigilancia.