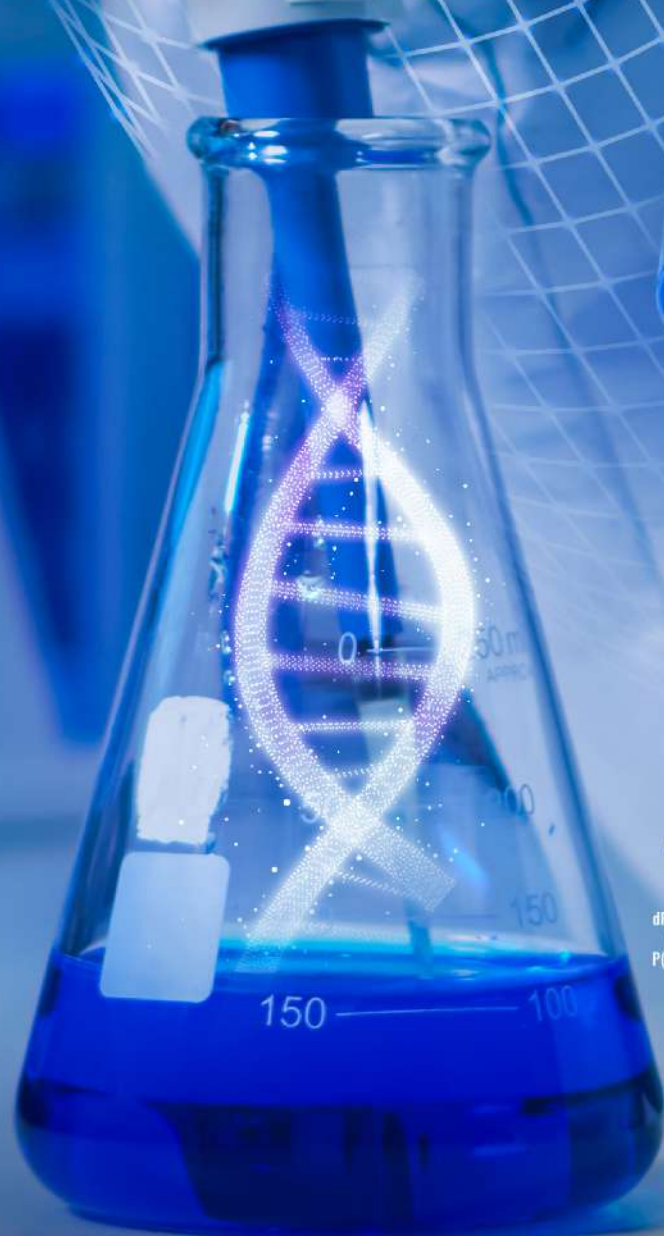


REVISTA

Volumen 2, 2023

CONSCIENCIA SANITARIA



**Inspecciones de
Buenas Prácticas Clínicas**

**Intervención regulatoria en
el diseño y manufactura
de dispositivos médicos**

**Medicamentos
biológicos
y terapias avanzadas**

Agradecimientos

Por su confianza para la continuidad de este proyecto:

Noe Geovanni García Iraheta
Francisco Antonio Bosco Cortez Morales

Por su motivación y compromiso para divulgar informaciòn:

María del Pilar Hernández

Por su liderazgo para coordinar al equipo de redacción:

Eduardo Antonio Svendblad

Por el diseño y maquetación:

Jorge Alejandro Rosales

Por su apoyo en la traducción y corrección de estilo:

Amanda María Herrador
Roxana Margarita Huevo
María del Pilar Hernández

A las jefaturas DNM por brindar al personal de la institución el tiempo y espacio para el desarrollo de los artículos contenidos:

María Teresa Zelaya
Mario Ernesto Vega
Haryes Alfredo Funes
Milton Mauricio Salazar
Roxana Margarita Huevo
Eduardo Antonio Svendblad
María del Pilar Hernández

Por el diseño de las infografías y apoyos visuales:

Vivian Guadalupe Carballo
Jorge Alejandro Rosales
Norma Ruth Áviles

Acerca de

Enfoque y Alcance

ConCiencia Sanitaria es la revista de la Dirección Nacional de Medicamentos, coordinada por Alta Dirección, gestionada por la Unidad de Investigación Clínica, con el apoyo del equipo editorial constituido por miembros de la Unidad de Promoción y Publicidad, Unidad de Cooperación y Alianzas Estratégicas, Unidad de Informática y Unidad de Comunicaciones. La revista es de acceso abierto y está orientada a lectores de la academia, industrial e instituciones gubernamentales, tanto nacionales como internacionales.

ConCiencia Sanitaria nace de la misión que como Dirección Nacional de Medicamentos adquirimos al salvaguardar la salud de la población mediante la regulación y vigilancia de los productos farmacéuticos, cosméticos, higiénicos, químicos, dispositivos médicos y materias primas, para garantizar su calidad, accesibilidad y eficacia. Es por ello que, a través de esta revista, se publican artículos científicos sobre ciencias de la salud, así como tecnología farmacéutica y biomédica, integrando estas áreas para la toma de decisiones. La publicación de la revista es semestral.

Objetivo

El objetivo es divulgar información científica acerca de medicamentos, dispositivos médicos, cosméticos, y otros productos regulados por la Dirección Nacional de Medicamentos, con el fin de que estos sean utilizados de manera racional y con fundamento científico. Las conclusiones sobre el impacto en la salud del consumidor de estos productos serán fundamentadas en la medicina basada en evidencia.

Público

La revista es dirigida a la industria farmacéutica, médicos, agencias reguladoras y al consumidor final de los productos que la Dirección regula.

Aspectos éticos

Autores

El autor principal deberá estar disponible durante todo el proceso de sometimiento del manuscrito, desde la revisión hasta después de la publicación,

con el fin de atender consultas y críticas del trabajo. Así mismo, el autor deberá declarar al editor cualquier conflicto de interés que pueda influir en la elaboración de la investigación.

Revisores

La revisión es un proceso de colaboración académica voluntaria. El revisor asignado a un manuscrito elaborará comentarios constructivos y respetuosos, tomando en consideración el formato de evaluación proveído. Los resultados de la revisión serán remitidos en el plazo de un mes, una vez que haya sido aceptada la colaboración. En caso de existir conflicto de interés, los revisores deberán abstenerse de participar en el proceso.

Editores

Los editores se abstendrán de participar en las decisiones finales sobre aquellos manuscritos con los que tuviesen conflicto de interés. Así mismo, los editores no utilizarán la información contenida en los manuscritos para beneficio propio.

Correcciones y retractaciones

En caso el autor identifique un error relevante en su manuscrito será de obligatorio cumplimiento avisar al editor de la revista para publicar un aviso de corrección lo antes posible. La nueva versión será publicada donde se señalarán las actualizaciones, y en la versión antigua se añadirá un aviso de la existencia de una nueva versión del artículo.

Política de plagio

Los manuscritos que soliciten ser publicados en la revista ConCiencia Sanitaria serán sometidos a una prueba de detección de similitud de texto. Aquellos manuscritos que superen el 15% de similitud no serán aceptados.

Proceso de revisión

El procedimiento de revisión por pares aplicará a los artículos originales, revisión sistemática y metaanálisis. El resto de artículos serán revisados de manera interna.

1. Primer paso: el Comité editorial se encargará de filtrar los artículos sometidos de acuerdo al cumplimiento de los requisitos en las directrices del autor, la guía de estilo, así como la pertinencia a la temática de la revista, de acuerdo con los objetivos de la misma. También realizará una primera revisión sobre la redacción y claridad del contenido del manuscrito. Como resultado de este primer paso el manuscrito será:

- No aceptado (en este caso se comunicará a los autores los motivos correspondientes)
- Aceptado con solicitud de modificaciones (miembros del Comité Editorial remitirán un informe a los autores solicitando las modificaciones correspondientes. Una vez realizadas, el artículo será aceptado para su evaluación por expertos)
- Aceptado para su evaluación por expertos.

2. Segundo paso: los manuscritos pasarán a la etapa de evaluación por expertos externos, la cual será a doble ciego. Es decir, ni los autores ni revisores conocerán la identidad de las partes. Los revisores valorarán la originalidad, autenticidad de los datos presentados, relevancia para los sectores a los que va dirigido la revista, terminología y congruencia. Los revisores emitirán una recomendación de aceptar, aceptar con observaciones o rechazar los manuscritos sometidos.

3. Tercer paso: una vez se reciba el informe de los revisores externos, el editor comunicará al autor la decisión sobre su manuscrito para realizar las correcciones pertinentes, estableciendo un plazo para su entrega. Al recibir el documento actualizado el editor revisará los cambios incorporados, y de ser necesario se volverán a emitir nuevos comentarios hasta que el comité esté conforme con la redacción del mismo.

4. Cuarto paso: una vez superadas las valoraciones y correcciones realizadas en el proceso de revisión, el manuscrito es sometido a corrección de estilo, por parte del equipo de la DNM. En esta revisión se harán sugerencias de corrección tanto gramatical, ortográfica y de las normas para publicación. El documento se enviará con la modalidad de "control de cambios", para que el autor correspondiente informe si los acepta o rechaza.

5. Quinto paso: una vez completada la corrección de estilo, el artículo es maquetado en el formato de la revista. La galerada completa en PDF se envía al autor para su verificación. En esta etapa

pueden sugerirse cambios de parte de los autores o autor correspondiente.

Declaración de privacidad

Durante el proceso de revisión, la revista ConCiencia Sanitaria no compartirá información sobre el contenido de los manuscritos, su recepción, y evaluación a excepción de los autores y revisores. Así mismo, respetará los datos personales de autores y revisores de acuerdo al propósito de la revista.

Publicidad

La revista ConCiencia Sanitaria no es un medio autorizado para hacer publicidad o promoción de productos regulados y no regulados por la institución, así como, otros productos o servicios ajenos a los propios de la revista de divulgación científica.

Conflictos de interés

Los autores de los artículos publicados trabajan en la DNM y no tienen ningún conflicto de interés que declarar. Los puntos de vista expresados son personales de los autores y no deben ser entendidos o citados en nombre de la DNM o que se tomen como postura de los grupos de trabajo de la institución.

Declaración de financiamiento

Los autores de los artículos no han recibido ningún tipo de apoyo económico por investigar, por firmar o publicar la revista. ConCiencia Sanitaria no percibe ningún ingreso económico por parte de los autores, tarifas de envío o procesamiento editorial de los artículos que se publican.

Cesión de derechos de propiedad intelectual

Los artículos publicados se encuentran bajo una licencia creative commons 4.0 CC BY: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> Los autores conservan todos sus derechos sobre el artículo y acuerdan permitir que estos sean copiados y distribuidos por cualquier medio, siempre que se mantenga su autoría y reconocimiento de la publicación, sin otras restricciones adicionales.

Autoridades de la DNM

Junta de Delegados

- Licda. Verónica María Palomo Campos - Ministerio de Salud
- Lic. Ricardo Arturo Salazar Villalta - Defensoría del Consumidor
- Dra. Mónica Guadalupe Ayala Guerrero - Instituto Salvadoreño del Seguro Social
 - Lic. Eugenio Tevez Castillo - Ministerio de Hacienda
 - Licda. Raquel Martínez Martínez - Ministerio de Economía
 - Dr. Willber David Castro Godoy - Universidad de El Salvador
- Dra. Dora Margarita Hernandez Cerna - Universidades Privadas

Director Nacional de Medicamentos
Lic. Noe Geovanni García Iraheta

Director Ejecutivo de Medicamentos
Lic. Francisco Antonio Bosco Cortez Morales

Gerente Administrativo y de Desarrollo Institucional
Lic. Luis Alejandro Rivera Flores

Equipo editorial de la DNM

Consejo de Redacción

- Editor Director
Lic. Eduardo Antonio Svendblad
- Editor gráfico
Lic. Jorge Alejandro Rosales
- Editor digital
Ing. Saúl Ismael Echeverría
Ing. Christian Ricardo Bonilla
- Correctores de estilo
Licda. Roxana Margarita Huevo
Licda. Sulay Stefanni Mejía
Licda. Amanda María Herrador

Comité Científico

- Lic. Francisco Antonio Bosco Cortez Morales
- Licda. María del Pilar Hernández

Dirección Nacional de Medicamentos
Blv. Merliot y Av. Jayaque. Edif. DNM, Urb. Jardines del Volcán, Santa Tecla, La Libertad
Teléfono: (503) 2522-5000 / Correo electrónico: revistadnm@medicamentos.gob.sv

Índice

8	Inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas ¿Esenciales o prescindibles?	40	¿Cuál es el beneficio de los estudios de Bioequivalencia in vivo en El Salvador?
19	Infografía: Buenas prácticas aplicadas a la investigación	49	Infografía: Partes interesadas en ensayos clínicos
20	Ensayos clínicos y el reporte de eventos adversos durante su ejecución: una revisión narrativa	50	Intervención regulatoria en el diseño y manufactura de dispositivos médicos: prevención de deficiencias de calidad.
30	Principios de Buenas Prácticas Clínicas. Requisito Regulatorio de Investigación Clínica	58	Un nuevo capítulo en la terapéutica: medicamentos biológicos y terapias avanzadas
39	Infografía: Consentimiento informado		

Inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas ¿Esenciales o prescindibles?

Inspections of Good Clinical Practices, Essential or dispensable?

Carlos E. Flores
Verónica G. Orellana

Unidad de Inspección, Fiscalización
y Buenas Prácticas
Dirección Nacional de Medicamentos
✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Revisión narrativa

Recibido:
21 de febrero de 2023

Aceptado:
22 de mayo de 2023

Publicado:
15 de agosto de 2023

Resumen

Antecedentes: Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) surgen como estándar de calidad de las investigaciones que involucran la participación de sujetos humanos. Estas son parte del esfuerzo para la aceptación y validación de los estudios clínicos entre profesionales de salud y autoridades regulatorias.

Objetivo: Exponer generalidades, antecedentes, procesos, responsabilidades e importancia de la verificación del cumplimiento de las BPC en ensayos clínicos, en los sitios donde se realizan investigaciones.

Metodología: Se realizó una búsqueda y selección de fuentes de información en materia de BPC y su verificación. Además, se consultó en motores de búsqueda artículos y secciones de libros que abordan la temática, reseñas históricas y otros medios documentados en formato digital que, describen antecedentes de la regulación sobre los estudios clínicos; asimismo, normativas, estándares y procedimientos reconocidos internacionalmente para ejecutar inspecciones. **Discusión:** La implementación y el grado de cumplimiento de las BPC deben estar sometidos a constante vigilancia. Las autoridades regulatorias ejecutan inspecciones de manera periódica con base al riesgo que los ensayos clínicos representen, dichas verificaciones deben cumplir la regulación propia de cada país. **Conclusión:** Las inspecciones de BPC, en los sitios de investigación, son base fundamental

para la aceptación de los avances científicos generados a partir de los ensayos clínicos, mientras se asegura que los intereses comunes relacionados a la salud prevalecen sobre aquellos particulares.

Palabras clave: Buenas Prácticas Clínicas, inspecciones, sitios de investigación, investigador principal, producto en investigación

Abstract

Background: Good Clinical Practices (GCP) emerge as a quality standard for research that involves the participation of human subjects. These are part of the effort for the acceptance and validation of clinical studies among health professionals and regulatory authorities. **Objective:** to expose generalities, background, the process, responsibilities, and the importance of the verification of compliance with the GCP in clinical trials in the sites where investigations are carried out. **Methodology:** search and selection of sources of information on GCP and their verification were carried out. In addition, search engines were consulted for articles and book sections that address the subject, historical reviews, and other documented media in digital format that describe the background of the regulation on clinical studies, as well as regulations, standards, and procedures, internationally recognized for conducting inspections. **Discussion:** the implementation and degree of compliance with the GCP must be subjected to constant surveillance. Regulatory authorities carry out inspections periodically based on the risk that

clinical trials represent; these verifications must comply with the regulations of each country. **Conclusion:** GCP's inspections at research sites are a fundamental basis for the acceptance of scientific advances generated from clinical trials while ensuring that public interests related to health prevail.

Key words: Good Clinical Practices, Inspections, Research Sites, Principal Investigator, Investigational Product

Introducción

El diagnóstico, tratamiento, prevención, rehabilitación entre otras prácticas que, en la actualidad forman parte de la práctica clínica habitual, se encuentran estrechamente relacionadas al uso de productos como: medicamentos y dispositivos médicos. No es sorpresa que esto sea, cada vez, más frecuente, debido a la necesidad de dar soluciones a distintas, nuevas o condiciones médicas particulares, y son, por supuesto, personal de salud, investigadores, autoridades regulatorias, patrocinadores, comités de ética, entre otros, los involucrados, quienes, desde el cumplimiento de sus responsabilidades se disponen a desarrollar dichas soluciones procurando que sean percibidas por pacientes como mejoras significativas en su calidad de vida.

El camino para incorporar nuevas tecnologías que mejoren la atención médica, no es más que la investigación clínica, pues se requiere generar evidencia que respalde la toma de decisiones, no obstante, se han documentado, a lo largo de la historia humana, actos brutales de violación de los derechos de las personas, poniendo en riesgo su salud, e incluso su vida, lo que ha evidenciado la importancia de, no solo investigar, sino de hacerlo por los medios y fines correctos, los cuales se encuentran entre los límites establecidos por la ética y el conocimiento científico. Por esta razón, dentro del marco actual de la investigación clínica, es indispensable salvaguardar los derechos y seguridad de las personas que participan en la evaluación experimental de un producto, técnica diagnóstica o terapéutica para valorar su eficacia y seguridad; así como, asegurar la

integridad y veracidad de datos generados, siendo importante que, los investigadores y su equipo, se encuentren calificados para las actividades a realizar dentro de los ensayos clínicos.

Como esfuerzo por la aceptación y validación de los estudios clínicos entre profesionales de salud y autoridades regulatorias, surgen las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), como estándar de calidad para el diseño, conducción, registro y reporte de las investigaciones, que involucran la participación de sujetos humanos, las cuales, tienen como iniciativa, establecer pautas éticas y científicas.

La implementación y el grado de cumplimiento de las BPC deben estar sometidos a constante vigilancia, dicha labor corresponde, en cierto grado, a las autoridades regulatorias, ejecutando inspecciones de manera periódica, con base al riesgo que los ensayos representen, dichas verificaciones deben seguir la regulación propia de cada país. Entre las diferentes inspecciones que se realizan, son de particular importancia aquellas que se realizan en los sitios de investigación denominados: centros de investigación, ya que, respaldan los resultados de los ensayos clínicos, dando certeza de que los mismos son aporte fiable para el desarrollo de productos e intervenciones médicas; además, brindan a las personas la confianza y seguridad de participar voluntariamente en dichos ensayos. Si bien es cierto, las BPC pretenden la armonización en la regulación y desarrollo adecuado de los ensayos clínicos, es de vital importancia que cada país, desde su soberanía, adapte o adopte los lineamientos necesarios para implementar e incentivar el cumplimiento de las mismas, esto con la finalidad de realizar una vigilancia más de cerca de los ensayos que son ejecutados en los centros de investigación locales. Este artículo pretende exponer generalidades, antecedentes, procesos, responsabilidades e importancia de la verificación del cumplimiento de BPC en ensayos clínicos, por parte de autoridades regulatorias en los sitios de investigación de conformidad con estándares internacionales; así como

dar a conocer acontecimientos que dieron importancia a la necesidad de realizar inspecciones, y basar la verificación en estándares de calidad reconocidos a nivel internacional, para su aceptación entre autoridades regulatorias, especificar quiénes participan y sus roles, detallar procedimiento de las inspecciones, considerar las consecuencias del incumplimiento y el impacto de las BPC al ser implementadas.

Método

Se realizó la búsqueda y selección de fuentes de información en materia de BPC y su verificación en sitios de investigación, publicados o recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), y la Organización Internacional de Normalización (ISO) que son utilizados por autoridades regulatorias de alta vigilancia para ejecutar inspecciones, tomando en cuenta normativas, estándares, herramientas y procedimientos. Además, se consultó en motores de búsqueda, artículos y secciones de libros que abordan la temática desde el punto de vista de las partes involucradas en las inspecciones, tomando en cuenta reseñas históricas y otros medios documentados en formato digital, que describen antecedentes de la regulación sobre los estudios clínicos.

Discusión

Antecedentes de BPC y su verificación

La investigación clínica, en todas sus formas, se encuentra arraigada a la historia y desarrollo humano, pasando desde el primer experimento que podría considerarse como estudio clínico, documentado en la biblia en el "libro de Daniel" sobre la dieta a base de vino y carne de la población de Babilonia ordenada por el rey Nebuchadnezzar (Collier, 2009), siendo probablemente la primera vez que un experimento no controlado precedió una decisión sobre salud pública (Bhatt, 2010), hasta ensayos modernos patrocinados por la industria con fines de uso y comercialización de medicamentos y dispositivos médicos.

El camino a las regulaciones en materia de ensayos clínicos ha sido formado desde numerosos atropellos y violaciones a los actuales derechos humanos, pautas éticas y científicas, sobre ello, podemos resaltar tres eventos cuyos desenlaces particulares moldearon la perspectiva y consecuentemente la forma misma en que se realizan las investigaciones que involucran participantes humanos: el "juicio de doctores de Núremberg", el caso de la talidomida y la exposición del estudio Tuskegee de sífilis.

Durante la segunda guerra mundial, con fines para la misma, el gobierno alemán realizó diversas investigaciones en sujetos humanos, en su mayoría, aquellos recluidos en campos de concentración; algunos de ellos implicaban introducir personas en cámaras que simulaban situaciones de vuelo extremas, para determinar umbrales máximos y mínimos de presión y oxígeno, por ejemplo, para estudiar supervivencia de pilotos a grandes alturas; otros consistían en evaluar cuanto tiempo sería una persona capaz de sobrevivir luego de haber sido expulsado de su aeronave, lo cual implicaba exposiciones prolongadas a bajas temperaturas por aguas gélidas, y privación de ingesta de agua potable o alimentos. En otros casos se ponían a prueba tratamientos alternativos para heridas de balas, quemaduras, amputaciones y exposición a agentes químicos y biológicos, estas heridas eran deliberadamente infligidas para luego aplicar el tratamiento. Tras la finalización de la guerra, en 1945, los líderes nazis se enfrentan a un juicio de guerra ante un Tribunal Militar Internacional (*Figura 1*), que culminaría en 1946. Durante el proceso, se formuló una serie de principios éticos que permitirían determinar culpa o inocencia sobre cargos de asesinato, tortura y otras atrocidades, a estos principios, luego se les dominaría como "código de Núremberg" que, además, establecerían las bases para que posteriormente, en 1964, se publicara la declaración de Helsinki, por la Asociación Médica Mundial, estableciéndose como guía para la aplicación de dicho código a la práctica de investigación médica (Cynthia McGuire Dunn, 2004).



Figura 1. Los acusados escuchan mientras la fiscalía comienza a presentar documentos en el juicio de criminales de guerra del Tribunal Militar Internacional en Núremberg. 22 de noviembre de 1945.

Fuente: (United States Holocaust Memorial Museum, 2018)

En 1962 la tragedia de la talidomida, cuya reacción no implicaba severos daños a la madre, como sí lo implicaba para el feto, cuando era administrado en el primer trimestre del embarazo. Esta reacción no fue descubierta hasta después del nacimiento de 10,000 infantes en más de 20 países, lo cual, significó enmiendas (Kafauver-Harris) a la Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos de EEUU, para evaluar eficacia y seguridad de todos los nuevos medicamentos (A. Vijayanathan, 2008). Cabe destacar que este producto contaba con autorización de uso y comercialización como sedante en varios países de Europa, previo a la identificación de su reacción al desarrollo normal de vasos sanguíneos, afectando particularmente la formación de brazos y piernas (Cynthia McGuire Dunn, 2004).

El estudio de sífilis conducido desde 1932 hasta 1972, por la Agencia del Servicio de Salud Pública (PHS por sus siglas en inglés) de Estados

Unidos, utilizó a hombres negros (*figura 2*), a quienes incluso, cuando en 1943 la penicilina fue aceptada como tratamiento curativo para sífilis, y aunque en un principio el estudio no planteaba negar tratamiento a largo plazo, se les privó de recibir adecuado tratamiento durante años para investigar el curso natural de la enfermedad, lo cual afectó no solo a los sujetos, sino también a sus parejas quienes contrajeron la enfermedad, y a hijos que nacieron con sífilis congénita; demostrando que investigadores competentes y bien intencionados pueden afrontar problemas si no identifican y examinan supuestos éticos y las consecuencias de sus acciones. A raíz de este estudio, en 1974, se aprobó la ley que daría lugar a la creación de Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en Investigación Biomédica y Conductual de EEUU, que publicaría en 1979 el Reporte de Belmont (Cynthia McGuire Dunn, 2004), estableciendo los principios éticos básicos: respeto a las personas, beneficencia y justicia.



Figura 2. Centros para el Control de Enfermedades: Subdivisión de Enfermedades Venéreas. (ca. 1953).
Fotografía del participante en el estudio de sífilis de Tuskegee.
Fuente: Center for Disease Control. Venereal Disease Branch, 1970-1973)

A este punto estaba claro que la investigación clínica, si bien era necesaria para el desarrollo en áreas médicas, podía también implicar un alto riesgo para los participantes, porque estaba demostrado que la incorporación de mecanismos para su protección, como el consentimiento informado y la formación de comités de ética, pruebas de seguridad y eficacia, debían normalizarse en los procesos de investigación para desarrollos de nuevos productos. Por tanto, en 1982, la OMS y el CIOMS, publicaron el documento denominado "Directrices internacionales para la investigación biomédica en seres humanos", como herramienta para que los países que realizaran investigaciones con seres humanos aplicaran los principios descritos en la Declaración de Helsinki y el Código de Núremberg; no obstante, esto suscitó que muchas organizaciones y comités publicaran numerosos documentos y guías abordando los mismos temas. Fue entonces que, en 1996, que se publicó la "Guía para

Buenas Prácticas Clínicas" de la ICH, como un estándar internacional de calidad ética y científica para el diseño, la realización, el registro y el informe de ensayos que involucran la participación de sujetos humanos, cuyo objetivo es proporcionar un estándar unificado para los países miembros como la Unión Europea (UE), Japón y los Estados Unidos, entre otros, incluyendo la misma OMS, para facilitar la aceptación mutua de datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras en estas jurisdicciones (ICH, 2016). A la fecha se han incorporado más países de nuestro continente americano a la ICH, sin embargo, hay muchos otros que no, incluyendo a El Salvador. Ciertamente, la realización de estudios clínicos, independientemente donde se realicen, deben seguir estrictos principios éticos y científicos, siendo el Documento de las Américas, publicado en 2005 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), donde se proponen guías en BPC para investigaciones realizadas en nuestra

región (OPS/OMS, 2005), este documento, además, proporciona lineamientos detallados para la verificación de BPC, por medio de inspecciones a investigadores clínicos en centros de investigación.

Proceso de inspección

Selección de los ensayos clínicos, preparación y programación de inspección

Las autoridades reguladoras pueden realizar inspecciones de BPC antes del estudio, durante el mismo o tras su finalización. Los ensayos clínicos y la frecuencia con la que se inspeccionarán, se seleccionan a partir de criterios como la naturaleza del estudio, la vulnerabilidad de los sujetos, irregularidades de los datos, récord de cumplimiento con la legislación farmacéutica de los patrocinadores e investigadores principales y número de ensayos clínicos en curso que realizan los centros de investigación, entre otros.

Inicialmente se realiza la selección y asignación de funciones del equipo inspector, quienes deben estar cualificados y contar con experiencia, procurando estar provistos con toda la información en relación al ensayo que sea necesaria para llevar a cabo la inspección, con ello, se procede a elaborar un plan específico para el ensayo y el sitio de investigación seleccionado. Durante la planificación el inspector debe comprender los objetivos científicos del estudio y ser capaz de identificar los datos significativos, debiendo familiarizarse con la información y documentación del estudio, dentro del plan se debe especificar qué datos fuente y qué documentos fuente serán revisados (OPS/OMS, 2005).

Las actividades a desarrollar, así como los datos y documentación fuente que se revisarán durante la inspección, estarán detalladas en el plan correspondiente, procurando, dentro de lo posible, respetar el orden y tiempos establecidos, no obstante, los inspectores pueden ajustar el plan para garantizar que se logren los objetivos según sea la necesidad (EMA, 2007).

Las inspecciones sistemáticas son anunciadas al investigador principal con antelación para garantizar que esté presente y se pueda tener acceso a los registros del estudio en el momento de la inspección; sin embargo, existen inspecciones no anunciadas, las cuales, pueden ser realizadas en ciertas circunstancias, por ejemplo, cuando se sospechan malas prácticas (OPS/OMS, 2005).

Desarrollo de la inspección

En un inicio, se sostiene una reunión con el equipo investigador para abordar la naturaleza y alcance de la inspección, resumiendo los métodos y procedimientos que se utilizarán para llevarla a cabo (OPS/OMS, 2005).

Se recopila información suficiente para cumplir con los objetivos de la inspección mediante la revisión de documentos relevantes, entrevistas y observación de actividades (EMA, 2007), además, se verifican las instalaciones, a través de un recorrido guiado, conforme a los requisitos del protocolo y características del estudio, y se examina la validación de los procedimientos y equipos utilizados.

En cuanto a la organización y personal se examinan varios aspectos, entre ellos: cumplimiento del calendario del estudio, la documentación acerca de delegación y aceptación de funciones por parte del equipo investigador, sus cualificaciones y experiencia (EMA, 2022).

Los inspectores realizan una revisión de los documentos esenciales, los cuales permiten evaluar individual y colectivamente la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos (ICH, 2016), con la finalidad de determinar si las actividades del ensayo se realizaron conforme al protocolo autorizado, a los requisitos reglamentarios aplicables y a las BPC (OPS/OMS, 2005). Es importante mencionar que, los datos fuente es toda la información en los registros originales y copias certificadas de los registros originales de los hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades en un ensayo clínico necesarias para la reconstrucción y evaluación del mismo (ICH, 2016), por esto, la revisión de los registros implica una comparación de los datos

fuelle, con la información proporcionada al patrocinador o a la autoridad reguladora (OPS/OMS, 2005).

Cabe destacar que, dada la cantidad de registros y complejidad de los mismos, y el tiempo disponible para el desarrollo de la inspección, difícilmente se pueden examinar detalladamente todos los registros, por tanto, se toma una muestra representativa tomando como base los objetivos de la inspección y puntos de interés descritos en el plan.

Asimismo, los inspectores comparan una copia del protocolo proporcionado a la autoridad reguladora y el protocolo del archivo del investigador principal, para determinar si hay diferencias.

Por otra parte, se comprueba la existencia de un expediente de casos para cada sujeto registrado en el centro y se realiza una comparación de los datos fuente de los expedientes de los sujetos, con los cuadernos de recogida de datos o el informe final para el patrocinador, con el objeto de verificar que los datos fuente se han notificado de forma completa y exacta.

Si se observa un problema significativo en un área particular se inspecciona este aspecto del estudio en todos los sujetos. Por consiguiente, es importante centrarse en los datos significativos del criterio de valoración identificados en el plan (OPS/OMS, 2005). Además, también se examinan algunos puntos como las características de los participantes, para comprobar que si existieron y participaron, si su comparancia se encuentra registrada en sus historiales médicos, si cumplían con los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión, a partir de registros médicos apropiados que los respalden, también se determina si se siguió el calendario de visitas de los participantes y si el tratamiento concomitante y las enfermedades intercurrentes se gestionaron de acuerdo con el protocolo (EMA, 2022).

La revisión de los registros del estudio incluye la comprobación de las medidas y reglas de protección de sujetos humanos, por tanto,

se examina el material presentado al CEI para la aprobación antes del comienzo del estudio, informes y correspondencia entre el investigador y CEI, según lo requerido por la ley nacional (OPS/OMS, 2005). Respecto al consentimiento informado se revisa si fue firmado y auto fechado por cada sujeto antes de su incorporación al estudio y, posterior consentimiento para el caso de actualizaciones (EMA, 2022).

Los inspectores verifican si todas las actividades relacionadas al producto en investigación se han llevado a cabo de acuerdo con el protocolo y otros documentos del estudio, considerando instrucciones para su manejo, documentación sobre etiquetado y reetiquetado si procede, conforme a los requisitos aplicables (EMA, 2022). Asimismo, se revisan registros de envío y distribución para reconstruir la vía de la distribución del producto en investigación, comprobando las fechas de recepción, cantidad, identificación del producto y de los participantes (números de lote, fecha de caducidad, códigos asignados al producto y al participante en el ensayo) (OPS/OMS, 2005) (EMA, 2022).

Por otra parte, se compara el uso con las cantidades enviadas para comprobar la administración correcta de la dosis en lo que se refiere a la cantidad, frecuencia, duración y vía de administración por cada sujeto (OPS/OMS, 2005), de acuerdo a lo establecido en el protocolo. Para el caso de las cantidades no utilizadas y/o devueltas por los participantes, si se realiza la destrucción en el centro o si son devueltas al patrocinador, se debe contar con documentación de respaldo, además de realizarse de acuerdo a la legislación farmacéutica de cada país. También, se comprueba la idoneidad de las condiciones de almacenamiento y sus registros, si existió acceso controlado al producto en investigación desde su recepción hasta su dispensación.

Respecto a las muestras biológicas se examina la documentación relativa a la gestión de las mismas, procedimientos de la recogida y manipulación, etiquetado, condiciones de almacenamiento y transporte (EMA, 2022).

Toda la documentación debe estar disponible, fechada, firmada y, cuando sea procedente, el detalle de cómo se archiva, También se evalúa si las correcciones de los datos registrados se han realizado con firma y fecha por la persona autorizada, aportando justificación si es necesario (EMA, 2022). Para esto se verificarán que los datos registrados sean atribuibles, legibles, contemporáneos, originales y precisos, y completos (ICH, 2016).

Al final de la inspección, los encargados revisan todas las observaciones determinando cuáles se reportarán como incumplimientos y/o deficiencias, estando documentados de manera clara, concisa y respaldados por evidencia objetiva (EMA, 2007).

Conclusión y documentación de la inspección

Se realiza una reunión de clausura con el objetivo principal de presentar los resultados de la inspección conforme a objetivos, para garantizar que se entiendan claramente y que no haya malentendidos. Además, se abordan los temas para dar seguimiento por parte de los inspeccionados, incluidos los documentos adicionales que puede ser necesario enviarlos al equipo de inspección. (EMA, 2007).

Las notas realizadas por los inspectores durante la inspección deben permanecer guardadas, ya que respaldarán el informe de la inspección, detallando los resultados; considerando respetar las leyes nacionales aplicables en lo que se refiere al mantenimiento de la confidencialidad de los registros.

El informe puede usarse para apoyar las decisiones científicas y reglamentarias, como pueden ser las decisiones de autorización y de comercialización para los productos nuevos. Además, cuando se observen incumplimientos graves, las sanciones legales o administrativas contra el investigador clínico, se basarán en los resultados documentados de la inspección (OPS/OMS, 2005).

Resultado de las verificaciones y su impacto

Diferentes escenarios pueden tener lugar posterior a una verificación de las BPC para un ensayo clínico y un centro de investigación específico, lo cual, estará determinado en gran medida, por la naturaleza de hallazgos u observaciones que los inspectores identifiquen durante el proceso, estos se someten a análisis y clasificación, en función del riesgo en perjuicio de la integridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo, así como de la integridad de los datos y la información generada.

Ejemplo de ello son los resultados presentados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en relación a los hallazgos críticos identificados y su frecuencia durante inspecciones en el sitio de investigación en el período comprendido entre 2000 y 2012 (EMA, 2014), como se describe en la tabla 1, definiéndose "crítico" como condiciones, prácticas o procesos que afecten negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos, y que de ninguna forma son aceptables; destacando la distribución del porcentaje en relación a puntos que evalúan la conformidad con el protocolo respectivo, representando un total de 22.2% de los hallazgos críticos, incluyendo criterios de selección de sujetos, evaluación de la eficacia y reportes de seguridad.

Por otro lado, un porcentaje significativo de 9.6% corresponden a hallazgos en la responsabilidad del producto de investigación y su dispensación/prescripción; resalta que existen algunas subcategorías con hallazgos que corresponden a responsabilidad del patrocinador del estudio como el monitoreo, informe de estudio clínico (CSR) y gestión de datos que representan un 21.2%, no obstante, estas actividades pueden ser realizadas y verificadas en el sitio de investigación. Estos datos sugieren que la conformidad con las condiciones autorizadas en el protocolo, la gestión del producto y la gestión de la información generada representan un reto para los investigadores.

Tabla 1. Las 10 categorías principales con hallazgos críticos en el sitio de investigación resultado de inspecciones realizadas en periodo 2000-2014 por la EMA

Nombre de sub-categoría de hallazgo	No	%*	%**
Monitoreo	31	9.7%	0.8%
Conformidad con el protocolo (Criterios de selección)	31	9.7%	0.8%
Conformidad con el protocolo (Evaluación de la Eficacia)	23	7.2%	0.6%
Documentos fuentes	22	6.9%	0.5%
Gestión de datos	19	5.9%	0.5%
CSR	18	5.6%	0.4%
Prescripción/administración/conformidad	18	5.6%	0.4%
Conformidad con el protocolo(Reportes de seguridad)	17	5.3%	0.4%
Reporte en CRF/Diario	17	5.3%	0.4%
Responsabilidad del IMP	13	4.0%	0.3%
Diseño de protocolo/CRF/Diario/Cuestionarios	13	4.0%	0.3%
Total	222	69.2%	5.4%

CSR: Informe De Estudio Clínico, IMP: Producto Médico En Investigación, CRF: Formulario de Reporte de Caso
*Relacionado al número de hallazgos críticos encontrados en el sitio de investigación (No. =321)
**Relacionado al número total de hallazgos encontrados en el sitio de investigación (No.=4105)
Fuente: (EMA, 2014), Classification and analysis of the GCP inspection findings of GCP inspections conducted at the request of the CHMP.

Por otro lado, partiendo de la información recolectada de la colaboración, en materia de inspecciones de las BPC, entre la EMA y la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) (iniciativa EMA-FDA BPC), se determinó que desde 2009 a 2015, un total de 26 inspecciones de BPC se realizaron, por cada agencia de manera independiente, en los mismos sitios de investigación, identificando que los hallazgos relacionados a la conformidad con los protocolos y hallazgos relacionados a documentación han sido los más frecuentes, significando un 43% y 28% para la FDA y un 34% y 46% para la EMA, respectivamente, en relación a los datos analizados (Jenn W. Seller. et al., 2022).Es importante resaltar que, si los resultados de la inspección son negativos como hallazgos críticos o, en general, una deficiente gestión del estudio, las autoridades competentes pueden tomar acciones regulatorias como el rechazo a la solicitud de aplicación para obtener registros sanitarios, rechazo de permisos de comercialización, sanciones administrativas, suspensión del estudio, veto de investigadores, solicitud de acciones correctivas/preventivas u otras consecuencias.

Caso contrario, los resultados positivos se interpretan como garantía de cumplimiento de los requisitos éticos respecto al bienestar y seguridad de los sujetos participantes, además, como respaldo de la integridad de los datos generados de la investigación, dejando como efectos, el reconocimiento de los ensayos clínicos por la comunidad científica y autoridades regulatorias, lo que se convierte en la base para continuar con fases posteriores en el desarrollo del producto, autorización de registros sanitarios para posterior comercialización, conservación de licencias para la ejecución de ensayos clínicos y desarrollo de profesionales competentes en el campo, lo que conlleva a incrementar la confianza en investigadores, patrocinadores y partes involucradas, entre otras acciones, contempladas en la legislación farmacéutica y marco regulatorio correspondiente.

Conclusiones

Los beneficios que representan el uso de medicamentos y dispositivos médicos en la práctica clínica son, en definitiva, incentivos para incursionar en la investigación con

seres humanos, no obstante, existen riesgos inherentes a la misma, por lo cual, los métodos y técnicas utilizados deben ser adecuados para mitigarlos mientras se busca cumplir objetivos planteados en los ensayos, en otras palabras, el fin no necesariamente justificará los medios; evidencia de ello son los antecedentes que han dado lugar a las regulaciones y pautas actuales, siendo los que ahora permiten tener una perspectiva integral de que la ejecución y la vigilancia de ensayos clínicos son parte de un todo y, por tanto, deben coexistir. Actualmente, existen lineamientos normalizados y recomendados por entidades como la ICH, OMS y agencias de alta vigilancia, en materia de inspecciones de las BPC, siendo imprescindible que las autoridades regulatorias de cada país, desarrollen los propios paralelamente dentro de su legislación farmacéutica, además, las partes involucradas que realizan actividades relacionadas a investigaciones clínicas, deben conocer las disposiciones regulatorias internacionales y locales a cumplir. En este sentido, se vuelve indispensable trabajar en conjunto evitando tener una perspectiva bipartita de protagonistas y antagonistas, reconociendo que todos los participantes son necesarios para el desarrollo de nuevas alternativas médicas.

Las inspecciones de las BPC en los sitios de investigación, realizadas oportunamente y de manera adecuada, son esenciales para la aceptación de los avances científicos generados a partir de los ensayos clínicos desarrollados, ya que aseguran que los intereses comunes relacionados a la salud prevalecen sobre aquellos particulares, asimismo, que se han generado datos íntegros protegiendo el bienestar y seguridad de los participantes, para respaldar el perfil de seguridad y eficacia de los productos motivo de investigación, haciendo posible la incorporación de nuevas dosis, formas farmacéuticas, aplicaciones de uso entre otras acciones que beneficiarán en la práctica clínica a los profesionales de la salud al momento que tomen decisiones para mejorar la calidad de vida de los pacientes, mismas que estarán basadas en evidencia científica confiable.

Referencias Bibliográficas

1. A. Vijayananthan, O. N. (2008). The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials.
2. Bhatt, D. A. (enero-marzo de 2010). Evolution of clinical Research: A History Before and Beyond Jmes Lind. Obtenido de PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149409/>
3. Collier, R. (2009). Legumes, Lemons and Streptomycin : A short history of the clinical trial. CMAJ.
4. Cynthia McGuire Dunn, M. G. (2004). Protecting Study Volunteers in Research: A Manual For Investigative Site. Boston: Thomson Centerwatch.
5. Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service. Health Services and Mental Health Administration. Center for Disease Control. Venereal Disease Branch. (1970-1973). National Archives Catalog. Obtenido de <https://catalog.archives.gov/id/281640>
6. EMA. (2014). Classification and analysis of the GCP inspection findings of GCP inspections conducted at the request of the CHMP.
7. EMA. (2022). Annex I To Procedure For Conducting GCP Inspections Requestes By the CHMP: Investigator Site.
8. EMEA. (2007). Procedure For Conducting GCP inspections requested by the EMEA.
9. ICH. (2016). Integrated Addendum To ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2).
10. Jenn W. Seller. et al. (2022). Descriptive Analysis of Good Clinical Practice Inspection Findings from U.S. Food and Drug Administration and European Medicines Agency.
11. OPS/OMS. (2005). Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. República Dominicana.
12. United States Holocaust Memorial Museum. (enero de 2018). Holocaust Encyclopedia. Obtenido de <https://encyclopedia.ushmm.org/content/en/article/the-nuremberg-trials>



Referencias:

UPATI. Good Practice- GxP <https://toolbox.eupati.eu/resources/good-practice-gxp/>

Ensayos clínicos y el reporte de eventos adversos durante su ejecución: una revisión narrativa

Clinical trials and reporting of adverse events during their execution: a narrative review

Wendy Beatriz Villalta Quintanilla¹, Enrique José Aragón², Luis Alfredo Ayala²

¹Centro Nacional de Tecnovigilancia

²Unidad de Investigación Clínica

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Resumen

Antecedente: El desarrollo de nuevos fármacos o dispositivos están sujetos a evaluación continua para respaldar su seguridad y eficacia, y ser empleados en seres humanos a través de ensayos clínicos, los cuales deben cumplir con las buenas prácticas clínicas con el fin de reducir la ocurrencia de los eventos adversos durante la ejecución de los ensayos clínicos, registrarlos y reportarlos adecuadamente.

Objetivo: Establecer la diferencia entre eventos adversos durante un ensayo clínico y los sucedidos durante la comercialización de un producto, así como determinar el registro y notificación de los eventos adversos, el impacto en los resultados y los sesgos al notificar. **Método:** Como metodología para la revisión se realizó una búsqueda de artículos y literatura de carácter científico en PubMed, Cochrane, Google Scholar y Preprints, en el que el tema central sean los eventos adversos durante la ejecución de los ensayos clínicos, sin enfocarse a una patología o intervención en estudio de forma específica. **Discusión:** Las partes involucradas, como patrocinadores, entidades reguladoras y comités de ética, establecen una serie de normas o instrucciones para la notificación de eventos adversos cuyo cumplimiento se ve afectado por deficiencias en el reporte, el riesgo de los posibles sesgos y los métodos para verificar el cumplimiento. **Conclusiones:** El registro y notificación de eventos

adversos durante la ejecución de los ensayos es de suma importancia, ya que con dicha información se elaboran los perfiles de seguridad tanto de los medicamentos como de los dispositivos médicos en investigación.

Palabras clave: evento adverso, ensayos clínicos, reporte, sesgo

Abstract

Background: The development of new drugs or devices, are subject to continuous evaluation, to support safety and efficacy for use in humans, through clinical trials which must comply with good clinical practices, in order to reduce the occurrence of adverse events during the execution of clinical trials. **Objective:** The objective of the review is to establish the difference between adverse events during a clinical trial and those that occur during the commercialization of a product, as well as to determine the registration and notification of adverse events, the impact on the results and the biases when reporting.

Method: As a methodology for the review, a search of articles and scientific literature was carried out in PubMed, Cochrane, Google Scholar and Preprints, in which the focus topic is adverse events during the execution of clinical trials, without focusing on a specific pathology or intervention under study. **Discussion:** The parties involved, as sponsors, regulatory entities and ethics committees, establish standards or instructions for the notification of adverse events, which accomplishment it's

affected by deficiencies in the report, the risk of possible biases and the compliance verification methods. **Conclusions:** The record and notification of adverse events during the execution of the trials is of utmost importance, since with this information the safety profiles of both, drugs and the medical devices under investigation, are elaborated.

Key words: adverse events, clinical trials, reporting, bias.

Introducción

Los ensayos clínicos constituyen una herramienta para la evaluación experimental de diferentes tecnologías sanitarias que, según la naturaleza del producto en investigación, permiten recoger datos sobre sus efectos farmacodinámicos, su eficacia, desempeño clínico, entre otros (Organización Panamericana de la Salud, 2022) (Araujo Ruiz, Arencibia, & Gutiérrez Calzado, 2002). La demostración de eficacia y seguridad de estos productos, ya sea para aprobar su comercialización o una nueva indicación de uso, solo puede realizarse a través de estudios clínicos, siendo sus resultados los determinantes para la autorización y posterior comercialización (Organización Panamericana de la Salud, 2005). Para ello, durante el diseño y puesta en marcha del estudio, deberá de seguirse una serie de normas, directrices y lineamientos que se rigen sobre la aplicación de prácticas adecuadas o Buenas Prácticas Clínicas (BPC), establecidas para garantizar los derechos y bienestar de las personas que participan en la investigación clínica por encima de cualquier otro interés científico, reduciendo los riesgos potenciales a la vez que se asegura la calidad de los datos obtenidos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2022).

A pesar de todo el esfuerzo que se hace para cumplir con todos estos aspectos ético normativos y el cuidado puesto en la selección del perfil de sujetos más adecuado y representativo a reclutar, no es posible afirmar que el desarrollo de ensayos clínicos esté exento de la ocurrencia de Eventos Adversos (EA), manifestados como

efectos perjudiciales o indeseables, no intencionales, que pueden observarse luego de la administración de un producto durante la ejecución de la investigación (Comisión Nacional de Arbitraje Médico, OPS/OMS. 2015), y que no necesariamente tendrán una relación causal con este.

El reporte de eventos y Reacciones Adversas (RA) que se generan de la administración o uso de los medicamentos y dispositivos médicos en su etapa de post comercialización, son recopilados y analizados por los fabricantes y las entidades competentes en materia de farmacovigilancia y tecnovigilancia, con el fin de garantizar que los productos médicos continúen cumpliendo con los requisitos de calidad, seguridad, eficacia o rendimiento (bajo los cuales se les autorizó su comercialización inicialmente) a lo largo de su ciclo de vida (World Health Organization, 2022). Por otra parte, en los ensayos clínicos se debe realizar un adecuado registro de los eventos adversos con el fin de establecer su perfil de seguridad, lo cual es aplicable para las diferentes fases de estos estudios.

Es necesario contar con la información tanto clínica como no clínica sobre los peligros asociados a un producto en investigación, siendo los ensayos clínicos los que permiten generar la evidencia que respalde el uso del producto, siempre y cuando los beneficios justifiquen los riesgos (Ebile, Ateudjieu, Yakum, Djuidje, & Watcho, 2015), por lo que es necesario que toda la información del ensayo sea registrada, gestionada y almacenada de forma que se permita su preciso reporte, interpretación y verificación (European Medicines Agency, 2018). Los objetivos de esta revisión narrativa han sido establecer la diferencia de los eventos adversos ocurridos durante la ejecución de un ensayo clínico y aquellos sucedidos en el uso de los productos comercialmente disponibles; así como, determinar la finalidad del registro y notificación de los eventos adversos que se desarrollan durante la ejecución de un ensayo clínico y su impacto en los resultados del mismo, considerando los sesgos que pudiese afectar su reporte.

Metodología

Se han revisado artículos y literatura de carácter científico disponible en los motores de búsqueda tales como: PubMed, Cochrane, Google Scholar y Preprints en los cuales se trate el tema de los reportes de eventos adversos en la ejecución de ensayos clínicos. La búsqueda se realizó haciendo uso de las palabras clave: “ensayos clínicos”, “reporte de eventos adversos”, y “métodos de análisis de eventos adversos”. Asimismo, se han incluido reglamentos, lineamientos, regulaciones y libros en general publicados por entidades reguladoras, así como instituciones de referencia en la materia. La selección de los documentos citados se realizó por los tres investigadores, a través de la lectura completa, determinando así la utilidad para el cumplimiento de los objetivos propuestos.

Discusión

Los ensayos clínicos tienen un impacto positivo en la salud pública ya que son herramientas que permiten demostrar seguridad, eficacia y desempeño de nuevas tecnologías sanitarias destinadas a seres humanos, así como para que, aquellos productos que ya cuentan con autorización de comercialización, puedan demostrar que pueden ser utilizados en nuevas patologías o con nuevas indicaciones de uso (Plummer, 2022). Las fases del desarrollo del producto se pueden clasificar de acuerdo a la etapa de ejecución en estudios preclínicos y estudios clínicos, cada una de las etapas tiene sus propias características particulares, como lo son la población en estudio, animales o seres humanos, número de sujetos, así como pacientes sanos o pacientes con la enfermedad en estudio (Umscheid, Margolis, & Grossman, 2011). Para productos farmacéuticos se establecen cuatro fases de investigación (I-IV), según el objeto de estudio, es decir, si se desea conocer la farmacocinética, dosis, régimen posológico, entre otros (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), 2007).

Por otra parte, cuando los dispositivos médicos ofrecen innovaciones para abordar los desafíos de la atención médica, también deben cumplir con los respaldos para evaluar la seguridad, desempeño clínico y eficacia (IMDRF, 2019) del producto propuesto, en

comparación con las prácticas ya establecidas. Los ensayos clínicos en el campo de los dispositivos médicos aplican generalmente para aquellos de clases de riesgo altas, dependiendo de los requisitos regulatorios que cada entidad competente establezca; sin embargo, dada la naturaleza de los productos, presenta ciertos cambios respecto a los estudios aplicables a medicamentos (Niimi, 2017), ya que estos se dividen en etapas y clasificadas en tres, conocidas como etapa piloto, pivotal y post-mercado (International Standard Organization, 2020) (Diagram Research, 2022).

Sin discriminar entre las diferencias en los ensayos clínicos para productos farmacéuticos o dispositivos médicos, diferentes entidades a nivel global, tales como la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), la Organización Mundial para la Salud (OMS), entre otros, desarrollan documentos que, si bien no son de cumplimiento obligatorio, ofrecen recomendaciones sobre los estándares de calidad éticos y científicos para el diseño, ejecución, registro y notificación de ensayos que involucren la participación de humanos; además de ser la base para los requisitos regulatorios que cada entidad competente establece para la ejecución de un ensayo clínico, los cuales también apuntan hacia la armonización entre jurisdicciones. El cumplimiento de dichos estándares garantiza que los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes están siendo protegidos de acuerdo a la Declaración de Helsinki, así como la integridad y credibilidad de la información del ensayo clínico. En estos documentos se indica, a investigadores y patrocinadores, que deben reportar a los Comités de Ética en la Investigación (CEI) y las Autoridades Reguladoras Nacionales (ARN), respectivamente, la ocurrencia de todos los eventos adversos que resulten de los ensayos clínicos (Ebile, Ateudjieu, Yakum, Djuidje, & Watcho, 2015).

Los eventos adversos, en el contexto de los ensayos clínicos, se definen como: cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de

investigación clínica, al que se administra un producto en investigación, y que no tiene necesariamente una relación causal con este. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado, síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con este (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), 2007). Dichos eventos se pueden clasificar en serios o no serios, pueden ser esperados o inesperados, y por último, también pueden clasificarse en leves, moderados y severos según la intensidad del evento.

Los eventos serios son aquellos que ponen en riesgo la vida del sujeto en investigación o que requieren hospitalización o su prolongación. Por otro lado, los no serios son los eventos no intencionados que no ponen en peligro la vida (Palencia Sánchez, 2014). Los adversos esperados son los que, de acuerdo a su naturaleza y grado de intensidad, se han observado previamente en el producto en investigación, a diferencia de los inesperados, que son aquellos que no se han observado previamente, por lo que se no se cuenta con antecedentes o reportes del mismo (ANMAT, 2017). No obstante, debe tomarse en cuenta que una definición a priori de los efectos adversos en muchas ocasiones no es realista, debido al gran número de posibles reacciones, por lo que muchas se encuentran predefinidas respecto a criterios de gravedad, diagnóstico, identificación y clasificación (Westergren, Narum, & Klemp, 2022).

La recopilación de datos de eventos adversos en ensayos clínicos es un requisito reglamentario y, además, clínica y científicamente importante (Friedman, Furberg, & DeMets, 2010). Su importancia radica en el hecho de que permiten evaluar la eficacia de un producto en investigación, ya que implica una interacción compleja entre los riesgos y los beneficios para poblaciones determinadas de pacientes, encontrándose bien establecidos y evaluados respecto a mejorar la esperanza o calidad de vida de los pacientes o de ambos. Por tanto, se ha tomado por convención que una de las formas clave de transmitir los riesgos es capturar las frecuencias de los eventos adversos (Sartor, 2018).

Recopilación y registro de datos de eventos adversos

Los hallazgos de seguridad dependerán, en gran parte, de los procedimientos para la identificación de eventos adversos. En los ensayos clínicos se recopilan de forma no sistemática (o pasiva), cuando los participantes notifican de forma espontánea (Basch, 2017) a los investigadores o responden preguntas abiertas en las entrevistas de revisión; y de forma sistemática (o proactiva), para aquellos eventos adversos específicos en los que se evalúa su presencia o ausencia al emplear el mismo método para todos los participantes, tales como cuestionarios, exámenes clínicos, pruebas de laboratorio en intervalos regulares, instrumentos médicos, entre otros (Mayo Wilson, y otros, 2019). A la fecha no se ha establecido un método específico para obtener la información de eventos adversos durante la ejecución de los ensayos clínicos, quedando esto sujeto a los procedimientos que el patrocinador establezca en el diseño de su estudio. Por lo tanto, según el método empleado, varía también su alcance y la naturaleza de los datos que son obtenidos, lo que permite un margen de error en el registro de la información (Allen, Chandler, Mandimika, Leisegang, & Barnes, 2018). Adicional a lo anterior, toda notificación estará sujeta a la valoración individual, inexactitudes y espontaneidad en caso de definiciones faltantes, lo cual aumenta para aquellos ensayos clínicos con múltiples sitios y en múltiples países, lo que se traduce a más investigadores y diferentes juicios (Westergren, Narum, & Klemp, 2022).

Es por ello que la recopilación y el registro de los datos de los eventos adversos es una tarea que debe estar definida dentro del protocolo del ensayo clínico, indicando cuándo se debe comenzar el informe y el registro de los mismos, aplicándose directamente a los eventos adversos que puedan ocurrir posterior a la toma del consentimiento informado, aquellos que inician después de la administración del producto en investigación, así como cualquier evento adverso que se logre identificar durante el desarrollo del ensayo clínico, ya que todos los eventos adversos, tanto serios como no serios, deben ser recopilados durante el desarrollo de este, independientemente si se determina que fueron ocasionados o no por el producto en investigación, ya que esta relación de causalidad se evalúa de

forma subsecuente (CIOMS Working Group VI, 2005). Asimismo, debe establecerse el periodo de tiempo en el cual se hará la recopilación de los datos de seguridad, idealmente este periodo podría ser desde el día uno hasta la finalización del ensayo clínico, o para algunos casos, en un periodo de seguimiento posterior a la última administración, dependiendo de la naturaleza del protocolo y de las características del producto en investigación. En el protocolo se deben describir las instrucciones exactas sobre el tiempo y el método para poder realizar el registro de los EAS, que permitan al investigador, monitores y autoridades reguladoras, que tengan acceso al documento, comprender el procedimiento de recopilación y registro.

Por otro lado, se debe realizar un seguimiento de cada uno de los eventos adversos, con especial atención en aquellos que son clasificados como eventos adversos serios, describiendo el tiempo para dar un seguimiento adecuado, pudiendo ser, hasta que el evento adverso sea resuelto o se logre estabilizar la sintomatología presentada por el sujeto o se obtengan cambios en los parámetros de laboratorio, la finalización del estudio clínico o se determine por cualquier método para la evaluación de la causalidad, que el evento adverso no tiene relación causal con el producto en investigación utilizado en el estudio. Cabe destacar que en aquellos EAS que se logre determinar la relación causal con el producto en investigación deben ser objeto de seguimiento hasta la resolución total o la estabilización de los sujetos. El seguimiento de los EAS debería realizarse a todos los sujetos, sin excepción, de los que se retiraron debido a un evento adverso serio.

En el flujo de trabajo de la notificación de eventos adversos, generalmente los profesionales asociados al ensayo clínico son quienes inician el informe de evento adverso, ya que se encargan de captar la información de los reportes espontáneos y de las entrevistas a pacientes, así como el seguimiento de la metodología que se establezca en el protocolo para obtener y registrar los datos de seguridad.

En este punto y para generar la notificación se debe incluir información que revele cuál fue el evento, cuándo ocurrió y cuándo se informó al investigador principal, si aún está en curso, gravedad, si es atribuible al producto en investigación, acciones y efectos sobre el sujeto, si se informó a las entidades en los plazos correspondientes (patrocinador, comités de ética y entidades reguladoras) (Good Clinical Practice Network, 2022), para verificar si el evento se encuentra en el consentimiento informado actual y la necesidad de informar a otros participantes del estudio (London, Smalley, Conner, & Smith, 2009). Dentro de la recopilación y registro de la información puede generarse una clasificación errónea de los eventos adversos que puede tener serias consecuencias, por lo que los pasos involucrados en este flujo, desde la experiencia adversa de un paciente hasta la presentación de la información, debe estar lo más estandarizado posible, minimizando los márgenes para la interpretación (Schroll, Maund, & Götzsche, 2012).

Notificación de eventos adversos y posibles sesgos

Algunas literaturas proporcionan una lista de datos que son requeridos por el patrocinador cuando se realiza un reporte de un evento adverso que ha sido identificado en la ejecución de un estudio clínico (Cola & Pierre, 2006) (Medical Device Coordination Group, 2022).

Los datos generales a recopilar para la notificación del evento adverso son: fecha de notificación, fecha del evento adverso, datos del producto en investigación involucrado, datos del paciente, historial clínico, medicaciones o tratamientos concomitantes, resultados de exámenes o datos de laboratorio, clasificación del evento adverso, evaluación de causalidad, acciones tomadas, estado del evento, fecha de resolución y datos de quien notifica el evento, así como cualquier otro que se considere relevante para su seguimiento. Por otra parte, también existe información a reportar que depende del tipo de producto en investigación en el ensayo clínico.

Es decir, si el evento adverso está relacionado con un producto farmacéutico, también es importante indicar la vía, dosis, fecha y hora de administración del producto en investigación; si es un dispositivo médico, es necesario especificar la naturaleza del problema del dispositivo médico, así como también una evaluación de la relación de causalidad para el procedimiento médico o quirúrgico para la administración o aplicación del dispositivo médico.

Por ello, cabe resaltar la importancia del diseño de un Formulario de Reporte de Casos (FRC), que se define como un documento especializado en investigación clínica (Bellary, Krishnankutty, & Latha, 2014). La información que este contiene debe estar acorde al protocolo del estudio en ejecución, permitiendo recopilar datos de interés del estudio, para garantizar la veracidad, calidad e integridad de los datos obtenidos, recolectando a su vez la información de los sujetos en investigación.

El diseño del formulario de reporte de casos es una etapa crucial para garantizar los datos requeridos en el protocolo, así como el cumplimiento de la normativa aplicable. El FRC debe contar con instrucciones precisas para el llenado de la información relacionada con los eventos adversos, los cuales pueden encontrarse descritos en el estudio clínico, y así poder registrar de manera adecuada las acciones tomadas y el desenlace del mismo.

El criterio de selección para la notificación de eventos adversos varía entre los diferentes estudios y entre las fuentes para estudios individuales. Si los responsables de la investigación no especifican previamente el criterio de selección, se podría dar una selección arbitraria (o Cherry-pick) de los eventos adversos a reportar basado en los resultados. Incluso si estos criterios estuviesen pre-especificados, es posible que la notificación selectiva produzca sesgos en los resultados (Mayo Wilson, y otros, 2019). Los sesgos no son más que la falta de validez interna o evaluación incorrecta de la asociación entre una exposición y un efecto en la población objetivo (Delgado Rodríguez

& Llorca, 2004), y al momento de reportar la información de los ensayos clínicos, generalmente se enfatizan los resultados de la eficacia, por lo que esto puede derivar en la malinterpretación y conclusiones inadecuadas sobre el producto en investigación (Pitrou, Boutron, Ahmad, & Ravaud, 2019).

Además del sesgo que puede generarse de forma deliberada, también pueden generarse errores atribuibles al factor humano durante el proceso de notificación de los eventos adversos a lo largo del flujo en el que se transmite el reporte.

Es por ello que dicha información debe establecerse en el protocolo, ya que en este se describen los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo (European Medicines Agency, 2018). En este debe establecerse claramente la valoración de eficacia, sus parámetros y métodos para la evaluación, registro y análisis de los mismos; y la valoración de seguridad, los procedimientos para obtener los informes de acontecimientos adversos, su registro y comunicación, los tipos y el seguimiento que se brindará a los pacientes (ICH GPC, 2022).

Análisis de causalidad

Los eventos adversos deben evaluarse y categorizarse con el fin de determinar el grado de relación que este tiene con el producto en investigación, sean estos esperados o inesperados, graves o no graves.

El análisis de causalidad es un procedimiento complejo para estimar la probabilidad de atribuir al producto en investigación el evento adverso observado y debe realizarse por el patrocinador en conjunto con el investigador principal para cada uno de los eventos adversos suscitados durante el desarrollo del ensayo, de acuerdo con lo establecido por el patrocinador y la legislación local, viéndose involucrado en cada evaluación el criterio clínico y técnico, en conjunto con la documentación relacionada al estudio, tales como el manual del investigador, el protocolo y el reporte de análisis de riesgo, además de los posibles factores de confusión (o confounding factors) que pueden influenciar

la relación causal, tales como tratamientos o medicaciones concomitantes, la naturaleza de la patología en investigación, el historial clínico del paciente, otras enfermedades subyacentes, ventana de tiempo del evento, errores en la administración del producto en investigación y cualquier otro factor de riesgo (Medical Device Coordination Group, 2022).

En la actualidad se cuenta con diferentes métodos para determinar la relación causal entre el uso del producto en investigación y la aparición de un determinado evento adverso que es identificado durante la ejecución del ensayo clínico. Un evento adverso se diferencia de un efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos requieren de un exhaustivo seguimiento y recopilación de la mayor información posible, lo cual permitirá adjudicar la imputabilidad del producto en investigación como causal del evento adverso (Valsecia). Los métodos para el estudio de causalidad están basados principalmente en los siguientes aspectos: relación temporal entre la administración del medicamento y la aparición del evento adverso, la plausibilidad médica o farmacológica (síntomas, signos, pruebas de laboratorio, entre otros) (Organización Panamericana de la Salud, 2011). Entre algunas de estas herramientas se pueden mencionar el análisis modal de fallos y efectos (AMFE), análisis de causas-raíz, método de análisis y clasificación (ANCLA) y protocolo de Londres. Cada uno es empleado ya sea con enfoque retrospectivo o prospectivo, permitiendo identificar y determinar las causas por la que ocurrió el evento adverso en los sujetos que participan de una investigación clínica (Rodríguez Padrón & Rodríguez Izquierdo, 2021).

Si bien se cuenta con las herramientas, en raras ocasiones se cuenta con la información y experiencia suficiente y necesaria para determinar la causalidad de un evento adverso como un “sí” o “no” definitivo relacionado con el producto en investigación. Es por ello que también se emplean diferentes términos para describir el grado de causalidad del suceso con el producto en investigación (CIOMS Working Group VI, 2005), si bien no es algo definido o armonizado a nivel global, se hace uso de términos como no relacionado, posible, probable o relación causal. La importancia de la evaluación de causalidad y el grado de relación radica en que muchas jurisdicciones determinan qué es lo que el patrocinador debe notificar a la autoridad reguladora y los plazos para ello.

Auditorías e inspecciones de ensayos clínicos

El patrocinador debe asegurar que se especifique en el protocolo u otro acuerdo escrito que el investigador o institución en la que se ejecuta el ensayo clínico, proporcionen acceso directo a la información o documentos de origen para el control, auditorías, así como inspecciones regulatorias relacionadas con el ensayo. Dichas inspecciones tienen como finalidad realizar una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros (de toda la información relevante, incluyendo los EA) y cualquier otro recurso, que la autoridad considere relacionada con el ensayo clínico y que se encuentre disponible físicamente en los sitios relacionados al estudio (European Medicines Agency, 2018).

Uno de los principales problemas reportados en las inspecciones de BPC y auditorías a los patrocinadores es la falta de notificación de eventos adversos desde el sitio de investigación hacia el patrocinador, así como a la autoridad reguladora y comités de ética. Este bajo reporte supone un riesgo significativo para la integridad de los datos y la seguridad del paciente (Ménard, Barmaz, & Koneswarakantha, 2019), por lo que las inspecciones por parte de la entidad reguladora son parte del proceso para confirmar la validez del ensayo ejecutado y la integridad de la información recabada, así como su cumplimiento con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y su coherencia con lo autorizado previo la ejecución del ensayo clínico.

Conclusiones

La recopilación de los eventos adversos durante la ejecución de los ensayos clínicos es una herramienta de suma importancia que contribuye a salvaguardar la seguridad de los sujetos, identificando las fallas que permiten trazar planes de mitigación de riesgos con el fin de garantizar la seguridad e integridad de los participantes, tomando acciones como modificaciones en el ensayo, la suspensión del estudio, retiros de mercado del producto o incluso el aviso a la población por medio de la emisión de alertas sanitarias, para aquellos que ya se encuentran comercialmente disponibles. Asimismo,

su registro permite elaborar los perfiles de seguridad tanto de los medicamentos como de los dispositivos médicos en investigación, estableciendo una tasa de riesgo beneficio, así como su valor terapéutico añadido.

Por otra parte, debe considerarse que tanto el registro como notificación de los eventos adversos están expuestos a sesgos, lo cual podría implicar un impacto negativo directo en los resultados de la investigación y, por tanto, en la estimación real de la seguridad del producto en investigación. En este sentido, es necesario que todas las partes involucradas (patrocinador, investigadores, comités de ética y autoridades reguladoras) implementen, desde su nivel de acción en relación con el ensayo clínico, acciones que permitan reducir o evitar dichos sesgos, tales como el seguimiento de las normas éticas y legales en la ejecución del ensayo, el diseño y ejecución rigurosa del ensayo clínico, desde la perspectiva metodológica, ética y científica; el registrar y notificar los eventos adversos ocurridos durante la ejecución del ensayo; así como el análisis e interpretación de la información generada del ensayo, empleando los métodos apropiados y transmitiendo de forma objetiva y transparente los resultados.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2022, Noviembre 25). Buena Práctica Clínica. From AMEPS: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/buena-practica-clinica/?lang=en>
2. Allen, E., Chandler, C., Mandimika, N., Leisegang, C., & Barnes, K. (2018). Eliciting adverse effects from participants in clinical trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1). doi:10.1002/14651858.MR000039.pub2
3. ANMAT. (2017). Definiciones en farmacovigilancia. From Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica .
4. Araujo Ruiz, J., Arencibia, R., & Gutiérrez Calzado, C. (2002). Ensayos clínicos cubanos publicados en revistas de impacto internacional: estudio bibliométrico del

periodo 1991-2001. *Revista Española de Documentación*, 25(3), 254-266.

5. Basch, E. D. (2017). Feasibility Assessment of Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events in Multicenter Cancer Clinical Trials. *JAMA Oncology*, 8(3), 1043-1050. doi:doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6749
6. Bellary, S., Krishnankutty, B., & Latha, M. (2014). Basics of case report form designing in clinical trials. *Perspectives in clinical research*, 4(5), 156-166. doi:https://doi.org/10.4103/2229-3485.140555
7. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. (2007). Requerimiento para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. Regulación No. 45-2007. La Habana.
8. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). (2007). Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. Regulación No. 45-2007. La Habana, Cuba.
9. CIOMS Working Group VI. (2005). Management of Safety Information from Clinical Trials. Ginebra.
10. Cola, P., & Pierre, C. (2006). Responsible Research: A Guide for Coordinators. (C. A. Fedor, Ed.) Reino Unido: Remedica.
11. Comisión Nacional de Arbitraje Médico, OPS/OMS. . (2015). Boletín CONAMED-OPS, Órgano de difusión del Centro Colaborador en materia de Calidad y Seguridad del Paciente.
12. Delgado Rodríguez, M., & Llorca, J. (2004). Bias. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 58, 635-641.
13. Diagram Research. (2022). The 3 Stages For Medical Device Clinical Investigation. From <https://diagramresearch.com/medical-device-clinical-investigation/>
14. Ebile, A. W., Ateudjieu, J., Yakum, M. N., Djuidje, M. N., & Watcho, P. (2015). Assessing the detection, reporting and investigation of adverse events in clinical trial protocols implemented in Cameroon: a documentary review of clinical trial protocols. *BMC medical ethics*, 16(1). doi:10.1186/S12910-015-0061-5
15. European Medicines Agency. (2018). Guideline for good clinical practice E6 (R2). From EMA/CHMP/ICH/135/1995: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/>

scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf

16. Friedman, L., Furberg, C., & DeMets, D. (2010). *Fundamentals of Clinical Trials* (4 ed.). New York: Springer.

17. Good Clinical Practice Network. (2022). Safety Reporting. From <https://ichgcp.net/safety-reporting>

18. ICH GPC. (2022). Protocolo del ensayo clínico y modificaciones al protocolo. From Good Clinical Practice Network: <https://ichgcp.net/es/6-clinical-trial-protocol-and-protocol-amendments>

19. IMDRF. (2019, Octubre 10). Clinical Investigation. IMDRF MDCE WG/ N57FINAL:2019. International Medical Device Regulators Forum.

20. International Standard Organization. (2020). Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice. ISO 14155:2020(E), Tercera. Suiza.

21. London, J., Smalley, K., Conner, K., & Smith, J. (2009). The automation of clinical trial serious adverse event reporting workflow. *Clinical trials*, 6(5), 446-454. doi:0.1177/1740774509344778

22. Matovu, B., Takuwa, M., Mpaata, C., Denison, F., Kiwanuka, N., Lewis, S., Ssekitooleko, R. (2022). Review of investigational medical devices' clinical trials and regulations in Africa as a benchmark for new innovations. *Frontiers in medical technology*. doi:10.3389/fmedt.2022.952767

23. Mayo Wilson, E., Fusco, N., Hong, H., Li, T., Canner, J., & Dickersin, K. (2019). Opportunities for selective reporting of harms in randomized clinical trials: Selection criteria for non-systematic adverse events. *Trials*, 20(1), 553. doi:10.1186/s13063-019-3581-3

24. Medical Device Coordination Group. (2022). MDCG 2020-10/1 Rev 1: Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745.

25. Ménard, T., Barmaz, Y., & Koneswarakantha, B. (2019). Enabling Data-Driven Clinical Quality Assurance: Predicting Adverse Event Reporting in Clinical Trials Using Machine Learning. *Drug Safety*, 42, 1045-1053. doi:10.1007/s40264-019-00831-4

26. Niimi, S. (2017). Practice of Regulatory Science - Development of Medical Devices. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 137(4), 431-

437. doi:10.1248/yakushi.16-00244-3

27. North Carolina Translational and Clinical Sciences Institute. (2022). Adverse Event Reporting. From <https://tracs.unc.edu/index.php/services/regulatory/monitoring-plan-development/adverse-event-reporting#:~:text=A%20typical%20scale%20and%20definitions%20for%20these%20terms,tre atment%20%28e.g.%2C%20fever%20requiring%20antipyretic%20medication%29.%20M%C3%28>

28. Organización Panamericana de la Salud. (2005, Abril 29). Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. From Grupo de Trabajo de Buenas Prácticas Clínicas: Documentos: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1588:2009-grupo-trabajo-buenas-practicas-clinicas&Itemid=0&limitstart=1&lang=es#gsc.tab=0

29. Organización Panamericana de la Salud. (2011). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Washington, D.C.: Red PARF.

30. Organización Panamericana de la Salud. (2022). Investigación Clínica (Vols. OPS/HSS/ MT/22- 0024). Washington, D.C.

31. Palencia Sánchez, F. (2014). Reflexión crítica sobre el abordaje actual del evento adverso en Colombia. *Risaralda*, 20(1), 34-40.

32. Pitrou, I., Boutron, I., Ahmad, N., & Ravaud, P. (2019). Reporting of Safety Results in Published Reports of Randomized Controlled Trials. *Artch Intern Med*, 169(19), 1756-1761. doi:10.1001/archinternmed.2009.306

33. Plummer, R. (2022). Design and reporting of interventional clinical trials. *Nature communications*, 13(1), 990.

34. Rodríguez Padrón, J., & Rodríguez Izquierdo, M. (2021). Metodologías validadas para el análisis causal de eventos adversos de trascendencia clínica en la biomedicina. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 40(2).

35. Sartor, O. (2018). Adverse Event Reporting in Clinical Trials: Time to Include Duration as Well as Severity. *The oncologist*, 23(1), 1. doi:10.1634/theoncologist.2017-0437

36. Schroll, J., Maund, E., & Gøtzsche, P. (2012). Challenges in coding adverse events in clinical trials: a systematic review. *PloS one*, 7(7), e41174. doi:10.1371/journal.pone.0041174

37. Umscheid, C., Margolis, D., & Grossman, C. (2011). Key concepts of clinical trials: a

narrative review. *Postgraduate medicine*, 123(5), 194-204. doi:10.3810/pgm.2011.09.2475

38. Valsecia, M. (n.d.). Capítulo 13: Farmacovigilancia y mecanismos de Reacciones Adversas a Medicamentos. Buenos Aires.

39. Westergren, T., Narum, S., & Klemp, M. (2022). Biases in reporting of adverse effects in clinical trials, and potencial impact on safety assessments in systematic reviews and therapy guidelines. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 6(131), 465-473. doi:10.1111/bcpt.13791

40. World Health Organization. (2022, Marzo). WHO Global Benchmarking Took Plus Medical Devices (GBT+Medical Devices) for evaluation of National Regulatory System of Medical Products. From Vigilance (VL): Indicators and Fact Sheets: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/regulatory-systems/gbt-medical-devices/03_gbt-md_rev_vi-md_ver_1_vl_20220301_clean.pdf?sfvrsn=d83c8e4f_3&download=true

Código de Núremberg	
Paso	Acción
1	El consentimiento informado es esencial
2	El experimento debe ofrecer un beneficio social
3	El experimento debe estar basado en experimentación animal previa
4	El experimento debe evitar daño o sufrimiento físico y mental innecesario
5	No debe conducirse el experimento cuando haya sospecha de lesión, incapacidad o muerte
6	El grado de riesgo no debe superar la importancia humanitaria del problema
7	El sujeto debe protegerse contra posibilidades remotas de muerte, lesión o incapacidad
8	El experimento debe llevarse a cabo únicamente por personas científicamente cualificadas
9	El sujeto tendrá la libertad de retirarse del experimento cuando en su perspectiva no le sea posible continuar
10	Los encargados del experimento deben estar preparados para terminar el estudio cuando haya causa probable de lesión, incapacidad o muerte
Referencias: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/16806/-v108n%285-6%29p625.pdf?sequence=1&isAllowed=y	

Principios de Buenas Prácticas Clínicas. Requisito Regulatorio de Investigación Clínica

Principles of Good Clinical Practice. Regulatory Requirements of Clinical Research

Stefani Campos, Milagro López

Unidad de Investigación Clínica

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Enfoque regulatorio

Recibido:

20 de febrero de 2023

Aceptado:

22 de mayo de 2023

Publicado:

15 de agosto de 2023

Resumen

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), son el eje fundamental sobre el cual deben realizarse las investigaciones que impliquen pruebas en humanos, ya que el cumplimiento con este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, además brindan la seguridad que los datos obtenidos a raíz de este estudio son confiables, obtenidos por métodos estandarizados y por lo tanto, las conclusiones clínicas resultantes, son de interés científico. Las agencias reguladoras y los comités de ética tienen un papel fundamental en la verificación del cumplimiento de las BPC por parte de los patrocinadores, equipo de investigación, u otros organismos involucrados, pero desde perspectivas muy diferentes, aunque igualmente importantes. La revisión de los documentos esenciales, antes de la autorización, durante la realización del ensayo, o al finalizar este (incluyendo la trazabilidad de la disposición final de los productos de investigación), son actividades que corresponde ser ejecutadas por la agencia reguladora. En este artículo se da a conocer cómo la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), la agencia reguladora de ensayos clínicos con productos regulados por la Ley de Medicamentos, implementa las BPC de acuerdo cada uno de los principios establecidos por la OMS.

Palabras clave

Buenas Prácticas Clínicas, Dirección Nacional de Medicamentos, agencia reguladora, vigilancia de ensayos clínicos

Abstract

Good Clinical Practices (GCP) are the fundamental axis on which research involving human testing must be carried out since compliance with this standard provides a public guarantee that the rights, safety, and well-being of the subjects of a study are protected, they also provide security that the data obtained from this study are reliable, obtained by standardized methods and therefore, the resulting clinical conclusions are of scientific interest. Regulatory agencies and ethics committees have a fundamental role in verifying compliance with GCP by sponsors, the research team, or other bodies involved, however, from very different but equally important perspectives. The review of the essential documents, before the authorization, during the conduct of the trial, or at the end of the trial (including the traceability of the final disposition of the investigational products), are activities that correspond to be executed by the regulatory agency. This article discloses how the Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), the regulatory agency for clinical trials with products regulated by the Ley de Medicamentos, implements GCP according to each of the principles established by WHO.

Keywords

Good Clinical Practices, Dirección Nacional de Medicamentos, regulatory agency, clinical trials oversight

Introducción

La medicina basada en evidencia es fundamental para tomar la decisión sobre el uso o administración de un producto médico, ya sea en investigación o en el mercado. Las agencias tienen como objetivo poner a disposición de la población medicamentos seguros de calidad y eficaces, basándose principalmente en evidencia para tomar la decisión de autorizar o no la comercialización de los productos que solicitan registro sanitario. En cuanto a calidad, debe asegurarse que la manufactura, el transporte, la distribución y el almacenamiento de los productos estén conformes con la normativa internacional, que nos indica que el producto cumple con las especificaciones establecidas. Sin embargo, no es tan intuitivo asegurar la seguridad y eficacia de los productos puestos a disposición de la población, ya que eso se realiza a través de la búsqueda objetiva de información, específicamente de ensayos clínicos, que, de momento, es el estándar de oro para evaluar la eficacia de los productos en investigación. Aquí es donde toma relevancia las Buenas Prácticas Clínicas.

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) se pueden definir como un proceso que incorpora el establecimiento de estándares de calidad científica y ética para el diseño, conducción, recolección y reporte de investigaciones clínicas que incluye la participación de sujetos humanos. (Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), Conferencia Internacional De Armonización (CIARM) Sobre Requerimientos Técnicos Para El Registro De Productos Farmacéuticos Para Uso En Humanos, 1998). Estos estándares permiten proteger los dos pilares fundamentales de la investigación. Por un lado, la integridad del sujeto de investigación, donde se busca asegurar que sus derechos como participante y como ser humano sean protegidos; por otro lado, que

los datos obtenidos de la investigación sean fiables y verídicos. A lo largo de la historia de la humanidad, muchas atrocidades y abusos hacia los participantes se han realizado en nombre de la investigación, por ello, se han publicado diferentes normativas de conducta ética para hacer de la investigación una alternativa para aportar al desarrollo de la humanidad de manera segura.

1. Principios de BPC según la OMS

Las BPC son la base sobre la cual debe estar fundamentada la realización de ensayos clínicos, con el fin de poder obtener datos y resultados confiables, salvaguardando la seguridad, integridad y bienestar de los sujetos que acceden a participar en los ensayos clínicos, así como la calidad, trazabilidad y confiabilidad en los datos obtenidos producto de los estudios, es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha establecido 14 principios esenciales que al cumplirse adecuada y concienzudamente, garantizarían, dentro de los aspectos conocidos, la seguridad de los sujetos y la confiabilidad en los datos obtenidos a raíz de los estudios realizados en estos. Dichos principios pueden tener un enfoque diferente desde la perspectiva de quien los aplique, siempre y cuando se mantenga el objetivo de todas las BPC: la seguridad del sujeto y la obtención de datos fiables y verídicos.

A continuación, se detallarán los 14 principios de las BPC desde la función de la autoridad reguladora, que en el caso de El Salvador es la Dirección Nacional de Medicamentos, facultada por la Ley de Medicamentos mediante el Decreto Legislativo No. 1008 publicado en el Diario Oficial No. 43, Tomo N° 394 el 02 de marzo del 2012 en su artículo 2 y 29 (La Asamblea Legislativa de la República de El Salvador, Ley de Medicamentos, 2012).

1.1. Principio 1. El estudio debe tener sustento científico y seguir los principios éticos básicos de respeto por las personas, la beneficencia y la justicia que tienen su

origen en la Declaración de Helsinki, estos principios éticos básicos permanecen sobre los demás principios aquí mencionados.

Todas las partes interesadas en un ensayo clínico están obligadas a cumplir con las BPC, desde el patrocinador hasta el equipo subinvestigador y personal auxiliar, así como, el comité de ética, la autoridad reguladora y los sujetos de investigación; esto con el fin de verificar la no maleficencia, justicia y respeto a los sujetos que participan en los ensayos clínicos. La agencia reguladora, en este caso la DNM, con el fin de dar cumplimiento a este principio, evalúa el diseño del protocolo, manual del investigador, entre otros aspectos, verificando el cumplimiento de la normativa, regulaciones y estándares nacionales e internacionales. Por otro lado, también verifica que la información vertida en el “consentimiento informado” sea la necesaria para que el sujeto comprenda en qué consiste el estudio y cuáles son sus derechos como participantes, los posibles beneficios y riesgos, contactos de emergencia y demás información que el sujeto debe y tiene derecho a saber sobre el estudio para tomar una decisión de manera consciente, tal como se establece en la Ley de Derechos y Deberes de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud en los artículos 5, 6, 15, 16, 17, 18 (Ley de derechos y Deberes de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud, 2016).

1.2. Principio 2. El estudio debe tener justificación científica y estar descrito en detalle en un protocolo.

La documentación presentada ante la DNM debe ser clara, detallada y científicamente justificada, cumpliendo los requisitos técnicos y legales establecidos para cada tipo de producto en investigación y de acuerdo a la fase del estudio correspondiente.

La DNM se encarga de verificar la justificación del ensayo clínico con base a los documentos proporcionados por el patrocinador, los cuales deben generar respuestas estadísticas y científicas que ayuden a cumplir con los objetivos previstos y justifiquen el riesgo de participar en el ensayo, así como los beneficios potenciales para el sujeto de

investigación (World Health Organization, Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, 1995).

La información del protocolo proporcionada a la DNM, para la realización del ensayo clínico, será considerada procedente para evaluación al contener: antecedentes, justificación, objetivos, diseño, metodología y delegación de responsabilidades del equipo de investigación, incluyendo consideraciones éticas y estadísticas.

1.3. Principio 3. Se deben identificar y sopesar los riesgos y beneficios esperados para el individuo y la sociedad. Los estudios con productos en investigación deben basarse en datos no clínicos y clínicos (si corresponde) adecuados.

Verdaderas tragedias en la sociedad, en los pacientes y en sus descendientes han ocurrido en torno a los medicamentos puestos a disposición de la población que no fueron evaluados de manera correcta desde el principio, sin ir más lejos, el caso de talidomida (Navarro-Michel, 2015) en 1961, o menos conocido, los casos entorno a la pruebas de cosméticos en animales elaborados en Estados Unidos, que dieron lugar a las Buenas Prácticas de Laboratorio para estudios no clínicos en 1976 (FDA, 1976), luego de identificar las muertes y malformaciones ocasionadas a estos.

Es por ello que, los documentos proporcionados como el manual del investigador y otra información, acerca de la seguridad y eficacia de los productos de investigación, deberán cumplir con los requerimientos de la DNM. Esto con el fin de garantizar que se identifiquen con precisión los riesgos, beneficios y la justificación del protocolo. De igual manera, durante la evaluación se realiza una búsqueda exhaustiva de la información científica disponible sobre el producto de investigación y productos similares (incluidos los resultados de ensayos con animales de laboratorio y cualquier experiencia previa en humanos).

1.4. Principio 4. El estudio solo debe iniciarse si los beneficios esperados para el individuo participante y la sociedad claramente sobrepasan los riesgos. Aunque los beneficios para la ciencia y la sociedad deben considerarse, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes son los más importantes.

Como se mencionó anteriormente, en nombre de la investigación y la ciencia se han llevado a cabo violaciones a los derechos humanos. Es por ello que la DNM debe verificar que los beneficios obtenidos por los sujetos de investigación justifican los riesgos que acompaña la intervención, ya sea física o moralmente. Pero no solo eso, también es importante que la sociedad se vea beneficiada con esta intervención. Es decir, es importante valorar si el padecimiento para el cual se realiza el ensayo clínico realmente afecta a la sociedad en la que se llevará a cabo, y esta no se está utilizando para experimentar en beneficio de intereses particulares, sobre todo, cuando la regulación de estas investigaciones es más laxa.

En este sentido, la DNM puede exigir la modificación de la documentación presentada y/o puede suspender o poner fin a un ensayo clínico, de encontrarse un perfil riesgo/beneficio inaceptable, de conformidad con las leyes y reglamentos aplicables. Cabe mencionar que esta evaluación del riesgo/beneficio es continua, es decir, al momento de presentar los informes de avance, de seguridad o la solicitud de continuidad se debe hacer una nueva evaluación para permitir o no la continuación del mismo.

1.5. Principio 5. El estudio debe ser aprobado por un Comité de Ética Independiente (CEI), antes de su inicio.

Se deberá contar con la aprobación o una opinión favorable, por escrito, de parte del CEI para la realización de un ensayo clínico, para el caso de El Salvador, es el Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud (CNEIS). Es importante destacar que no se debe separar, en la evaluación, la parte ética de la científica y/o técnica, ya que las investigaciones científicamente poco sólidas, pueden suponer un peligro para los sujetos que acepten participar en ellas, por lo tanto, la valoración técnica que la DNM hace es para asegurarse de que se cumplan con los requisitos de revisión del Comité de Ética Independiente, así como, establecer comunicación con este comité, en caso de apoyo, ante cualquier duda que se presente acerca del ensayo clínico (World Health Organization, Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP), 2005).

En los últimos años, las agencias reguladoras junto con los CEI han estrechado lazos de cooperación, con el fin de mejorar los procesos de revisión ética. Algunas de las medidas incluyen revisiones independientes y evaluaciones de los CEI, con el propósito de mejorar el desempeño mientras se proporciona un medio para asegurar al público que la revisión ética de las propuestas de investigación, se lleva a cabo de acuerdo con los estándares establecidos. Asimismo, se ha identificado el interés, cada vez mayor, por parte de investigadores y patrocinadores acerca del funcionamiento de los comités de ética (World Health Organization, Surveying and Evaluating Ethical Review Practices a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research, 2002).

1.6. Principio 6. El estudio debe implementarse tal como está descrito en el protocolo.

El protocolo es el documento donde viene descrito el marco conceptual del ensayo, el completo desarrollo de la metodología, desde el diseño del estudio hasta el análisis estadístico, incluyendo la intervención, cronograma de visitas, etc. Es decir, es la descripción de todo lo que el investigador realizará para lograr sus objetivos. Este paso a paso del estudio debe estar autorizado por la DNM, para garantizar que el diseño se apegue a las BPC. Por tanto, en caso de sufrir algún cambio, éste también tiene que ser autorizado por la DNM previo a su implementación, ya que se debe valorar si este cambio altera la relación riesgo/beneficio en perjuicio de los sujetos, lo que significa que se debe evaluar

si es procedente que el estudio continúe. Se debe tomar en cuenta que, la DNM autoriza el ensayo clínico de acuerdo a los documentos presentados, en caso que haya una modificación sustancial, el desarrollo del ensayo clínico se estaría desarrollando al margen de lo autorizado, por lo que siempre debe someterse a revisión estas enmiendas. Es responsabilidad del patrocinador contar con las autorizaciones correspondientes.

La Ley de Medicamentos establece, en sus artículos 70 y 71, que puede llevar a cabo las inspecciones necesarias para asegurar el cumplimiento de la mencionada normativa, siendo este el medio para la verificación del cumplimiento del protocolo y sus versiones autorizadas.

Por lo que, la DNM, podrá inspeccionar al investigador o investigadores o al patrocinador para garantizar el cumplimiento de los requisitos de adhesión al protocolo, de igual manera, si el patrocinador identifica incumplimientos graves y/o persistente por parte de un investigador/centro de investigación y/o centros asociados, que lleve a la terminación de la participación del investigador/centro de investigación y/o centros asociados en el estudio, deberá notificar inmediatamente a la DNM (Guideline for good clinical practice E6(R2), 2017).

1.7. Principio 7. Se debe obtener el consentimiento informado voluntario de cada sujeto de acuerdo con la cultura y los requisitos nacionales antes de empezar su participación en el estudio. Cuando el individuo no esté en capacidad de dar el consentimiento, este se debe obtener de su representante legalmente autorizado según las leyes que correspondan.

El consentimiento informado, más allá de un documento que deberá ser firmado por el sujeto de investigación, es un proceso. El cual debe dar a conocer todos los aspectos que le van a servir al sujeto, al familiar o su representante, para tomar la decisión de formar parte del estudio, incluyendo lo establecido en los artículos 15, 16 y 17 de la Ley de Derechos y Deberes de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud. La información debe ser completa, transparente

y clara. Cualquier duda que al sujeto se le presente debe ser debidamente despejada. Además, se le deben explicar sus derechos: puede negarse a participar sin afectar la relación médico-paciente, puede abandonar el ensayo en el momento que él desee, incluso sin dar explicaciones, y no tendrá ningún tipo de represalias.

Muchas veces el sujeto o el representante no es capaz de asimilar toda la información proporcionada en ese momento, por lo que debe dársele el tiempo suficiente para tomar la decisión, esto incluye poder llevarse la información a su casa, pensarlo, discutirlo con los familiares o su médico de confianza, para valorar si es seguro y vale la pena el riesgo, y de esa manera aceptar. En este sentido, cualquier modificación de los riesgos o información nueva sobre el producto deberá ser trasladada a los sujetos de investigación y deberán reconsentir para continuar participando.

Por su parte, la DNM podrá inspeccionar los centros de investigación para asegurarse de que los documentos de consentimiento informado se obtuvieron antes de la inclusión de los sujetos en el estudio, también verificará si se les dio con suficiente tiempo para tomar la decisión de participar en el estudio, así como verificar que las modificaciones al protocolo o algún otro documento del estudio, que puede afectar a los sujetos de investigación, fueron autorizadas en las nuevas versiones del consentimiento.

1.8. Principio 8. El estudio debe continuar solo si el perfil de beneficio-riesgo permanece favorable.

El patrocinador y el investigador principal son los encargados de realizar continuamente la valoración del perfil riesgo/beneficio con la información recopilada, a lo largo de la realización del ensayo clínico, del producto de investigación. El patrocinador deberá reportar ante la DNM, los eventos adversos serios inesperados o cualquier otro riesgo no anticipado por el patrocinador, así como realizar la revisión/actualización de la documentación que sea necesaria, con el fin de poder determinar si es necesario suspender o terminar la investigación, según

la afectación del resultado del perfil riesgo/beneficio. En ese sentido, la DNM deberá evaluar con base a la información presentada en los informes de avance y de seguridad, así como las notificaciones de eventos adversos, si el perfil riesgo/beneficio se mantiene aceptable, con el objetivo de permitir la continuidad del estudio.

1.9. Principio 9. Sólo el personal de salud debidamente calificado (médico u odontólogo, según corresponda), y con licencia para ejercer, estará a cargo del cuidado médico de los participantes.

La atención de los sujetos resulta tan importante que la Declaración del Helsinki tiene un punto específico (punto 15), en el que detalla que: "La investigación médica que involucre seres humanos debe llevarse a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de una persona médica y clínicamente competente" (Organización Panamericana de la Salud, Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas Perspectivas, Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 2003) ¿Quiere decir esto que sólo los doctores en medicina pueden ser investigadores principales? No necesariamente. Un Investigador, hablando en términos de ensayos clínicos, se define como "la persona responsable de conducir un ensayo clínico en un centro de investigación, si el ensayo es realizado por un grupo de individuos, el investigador es el responsable de liderarlos y es a éste a quien se le denomina Investigador principal" (ICH E6 sección 1.34). Dependiendo de lo que establezca la regulación de cada país pueda ser que el investigador principal no sea un doctor en medicina. Es necesario aclarar que la atención de los sujetos debe ser indiscutiblemente realizada por un médico con los atestados académicos, educativos y formativos adecuados al tipo de ensayo clínico; asimismo, estos son parte de los criterios que la DNM debe verificar, así como, las certificaciones académicas que acrediten al investigador como idóneo para realizar un ensayo clínico determinado. Según la regulación o legislación nacional, podría existir más de una entidad que autorice el ejercicio de los profesionales en salud, en el caso de El Salvador, las Juntas de Vigilancia del ejercicio profesional. Por tanto, se debe verificar que el investigador principal tenga su licencia para ejercer la profesión. En casos particulares podrían realizarse las acciones necesarias para verificar si estos no han sido sancionados disciplinariamente con respecto al ejercicio de su profesión.

1.10. Principio 10. Todo el personal que forma parte del estudio debe tener la educación, el entrenamiento y la experiencia, así como la licencia actualizada correspondiente (si se requiere), para desempeñar su función.

Las BPC estipulan que el investigador clínico debe estar debidamente calificado en lo relativo a la academia, entrenamientos y experiencia para conducir un ensayo clínico, de igual forma, se contempla que su equipo de trabajo esté igualmente capacitado en los ámbitos antes mencionados, con el fin de asistir al investigador principal adecuadamente para asegurar la integridad de los sujetos. Por ejemplo, uno de los puestos claves del equipo de investigación es la persona encargada de almacenar, dispensar, llevar el inventario y trazabilidad del producto de investigación, ya que este debe manejarse de acuerdo a lo establecido por el patrocinador o fabricante. En este sentido, esta persona debe estar adecuadamente capacitada para comprender el alcance e importancia de su puesto, ya que un mal manejo de los productos puede echar a perder toda la inversión y esfuerzo del ensayo clínico, poniendo en peligro a los sujetos de investigación.

En este caso, la autoridad reguladora debe realizar inspecciones en los centros de investigación, para verificar que la conducción del estudio es de acuerdo a las leyes y regulaciones nacionales, asimismo, deberá poder determinar si la asignación de responsabilidades ha sido de acuerdo a los perfiles profesionales apropiados de cada uno, con la debida comprobación de la vigencia de su autorización para el ejercicio de su profesión y que esta esté actualizada y que no hayan sido sancionados disciplinariamente con respecto a su profesión (si aplica).

1.11. Principio 11. Toda la información del estudio se debe obtener, administrar y almacenar de forma que permita su reporte, interpretación y verificación de forma precisa.

Las BPC: Documento de las Américas, define la “documentación” como: “Todos los registros, en cualquier forma (incluyendo, pero no limitándose a registros escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos y escaneos (scanner), rayos X y electrocardiogramas) que describen o registran los métodos, conducción y/o resultados de un estudio, los factores que afectan a un estudio y las acciones tomadas” (Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas, 2005).

¿Cuál es la importancia de esto?, que el correcto almacenamiento de toda la documentación reunida en la realización de un ensayo clínico, ayuda a garantizar la fiabilidad y veracidad de los datos recopilados. Este concepto engloba la idea de la importancia del almacenamiento, de la calidad e integridad de los datos, así como, el cumplimiento de los procedimientos adecuados para ello. La integridad de los datos y la información de calidad se refiere a que cada dato recopilado, almacenado y manejado tiene que ser preciso, legible, completo y contemporáneo (recopilado en el momento en el cual ocurre la actividad), original y debe poder atribuirse a la persona que generó la información.

Como se mencionó al principio de este artículo, las agencias reguladoras deben tomar decisiones basadas en evidencia. Esto quiere decir que, las unidades técnicas que evalúan la documentación de respaldo de aquellos medicamentos o dispositivos médicos que buscan ser puestos a disposición de la población, deben evaluar críticamente la evidencia disponible. Esto significa evaluar la calidad de los ensayos clínicos que se presentan, y con base en la evaluación de los indicadores de eficacia y seguridad, se autoriza o rechaza un producto. Estos indicadores de eficacia o de seguridad, como el riesgo relativo, reducción del riesgo absoluto, número necesario para tratar o número necesario para hacer daño, entre otros, se calculan a partir de los datos recopilados durante la ejecución del ensayo clínico. Por tanto, es necesario que las agencias reguladoras se aseguren de que los datos sobre el registro sanitario del producto sean fiables para tomar una decisión regulatoria. Por eso, es importante que durante todo el proceso del desarrollo del proyecto de investigación se apliquen las Buenas Prácticas de Documentación (BPDoc), por ejemplo, bajo el estándar de ALCOA o ALCOA+, de lo contrario esos datos estarán comprometidos.

1.12. Principio 12. Se debe proteger la confidencialidad de la información que permita la identificación de los sujetos participantes, respetando las normas de privacidad y confidencialidad de acuerdo con los requisitos de regulación que correspondan.

Los conceptos de privacidad y confidencialidad están relacionados, pero no son lo mismo. La privacidad se refiere a lo que una persona quisiera mantener oculto o lo que una persona tiene derecho a mantener oculto de los demás, por lo tanto, usualmente este término está relacionado al sujeto, mientras que la confidencialidad implica cumplir con la obligación de no revelar información privada a personas que, de otra manera, no tendrían acceso a la misma, esto entonces involucra las acciones del investigador (Organización Panamericana de la Salud, Estudios de Casos sobre ética de la investigación internacional en salud, 2009).

Por lo que la confidencialidad, en lo que a ensayos clínicos se refiere, es el acuerdo del investigador con el participante acerca de cómo manejará, administrará y difundirá la información privada de su identidad y datos recopilados. En el protocolo deben describirse las estrategias para mantener la confidencialidad de los datos personales, incluyendo los controles sobre el almacenamiento y la manipulación de estos. Estos también deberán estar incluidos en el consentimiento informado.

La DNM deberá verificar la confidencialidad de los datos de los sujetos y el cumplimiento de las leyes y normativas nacionales aplicables a los patrocinadores, investigadores principales y comité de ética a través de la verificación del consentimiento informado, certificados de confidencialidad, reporte de resultados, entre otros documentos relacionados con la información de los sujetos de investigación, tal como lo estipula la Ley de Deberes y Derechos de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud, en sus artículos 16 y 20. De esta manera, se debe destacar la importancia que adquiere el consentimiento informado, ya que en él se debe notificar al sujeto de investigación que no solo el investigador tendrá acceso a su historia clínica, sino también los auditores del patrocinador, el comité de ética, los monitores y las agencias reguladoras que inspeccionan el proyecto. Por otra parte, si el

patrocinador desea compartir los resultados de los sujetos para investigaciones secundarias, también debe solicitar su autorización, al igual que el destino y uso de las muestras biológicas que se obtengan de los participantes.

1.13. Principio 13. Los productos en investigación deben ser manufacturados, manejados, y almacenados según las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), aplicables y deben utilizarse de acuerdo al protocolo autorizado.

Las buenas prácticas de manufactura (BPM), abarcan todos los aspectos de la producción, las condiciones ambientales adecuadas para su fabricación y conservación, empaquetado, etiquetado y sellado de los productos en investigación. Posteriormente, el manejo del producto por parte del patrocinador debe incluir el envío y la declaración de la disposición final de los productos en investigación, ya sea destrucción o retorno de los mismos al patrocinador.

Por lo anterior, dado que los productos en investigación pueden ser importados, la DNM debe estar familiarizada con los requisitos de fabricación del país de origen y su conformidad con las BPM internacionales. De igual manera, al realizar la inspección en los centros de investigación, la DNM deberá comprobar el cumplimiento del protocolo de estudio, incluida la recepción, almacenamiento y manejo de los productos en investigación, todo esto de acuerdo con lo detallado por el patrocinador, cumpliendo con la regulación local, verificando que exista la suficiente documentación en el centro de investigación que valide que, el equipo de investigación haya procedido con lo detallado en la documentación autorizada por la Dirección, y por lo tanto, con lo especificado por el fabricante.

1.14. Principio 14. Se deben implementar sistemas de calidad para cada aspecto del estudio.

El sistema de calidad en un ensayo clínico hace referencia a la práctica de evaluación periódica de las actividades relativas a la investigación. La implementación de un sistema de calidad relativa a las Buenas Prácticas Clínicas se realiza a través de la gestión de calidad, la cual conlleva tres grandes aspectos: control de calidad, aseguramiento de la calidad y mejora de la calidad.

El control de calidad lo podemos verificar a través del establecimiento de procedimientos que describen el paso a paso de una actividad o servicio dentro del ensayo clínico, el cual cumple con lo establecido en el protocolo, requerimientos procedimentales y es reproducible. El aseguramiento de calidad es un proceso sistemático que permite evaluar si el sistema funciona de manera efectiva. En este aspecto es donde entra en juego la autoridad reguladora, a través de las inspecciones para verificar el sistema de control de calidad; asimismo, el patrocinador puede ejecutar este aseguramiento por medio de auditorías independientes.

La mejora de la calidad hace referencia al proceso sistemático en el que se recogen todos los hallazgos, ya sea a través de auditorías o aquellos encontrados en las inspecciones, que permiten la actualización del sistema para cumplir con los requisitos de calidad.

En este sentido, la DNM podrá inspeccionar a todas las partes interesadas relacionadas al ensayo clínico para verificar la información presentada, así como, solicitar los planes de monitoreo por parte del patrocinador. De la misma manera, la DNM ha desarrollado un sistema de gestión de calidad, que cuenta con lineamientos, procedimientos y herramientas que permiten que todas las actividades relacionadas a los ensayos clínicos, incluyendo las inspecciones, sean reproducibles.

Conclusiones

Cada uno de los interesados directos relacionados a los ensayos clínicos tiene su responsabilidad en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas. Los patrocinadores, investigadores, comités de ética y autoridad reguladora, entre otros, deben tener una comunicación efectiva que permita la implementación de esta normativa internacional con el fin de asegurar, por un lado, que a lo largo del ensayo clínico, desde el diseño del mismo, los derechos e integridad de los participantes son

asegurados, y por otro, que los datos que han sido generados han atravesado un proceso de calidad, y con esta misma calidad han sido reportados a los patrocinadores para llevar a cabo el análisis de resultados.

La Dirección Nacional de Medicamentos, como autoridad reguladora, vela por que los principios de Buenas Prácticas Clínicas y legislación local e internacional aplicable se cumplan desde el diseño y ejecución del ensayo clínico hasta el registro y reporte de resultados a través de las actividades de fiscalización. Si bien la autoridad reguladora y los comités de ética evalúan documentos en común, cada entidad implementará los principios de BPC desde sus ámbitos de competencia.

Referencias bibliográficas

Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. (4 de Marzo de 2005). Obtenido de <https://www.ms.gba.gov.ar/ssps/investigacion/DocTecnicos/BuenasPracticas-DocAmericas.pdf>

FDA, D. o. (19 de Noviembre de 1976). Federal Register, NonClinical Laboratories Studies. Obtenido de Federal Register, NonClinical Laboratories Studies: <https://www.fda.gov/media/75834/download> Guideline for good clinical practice E6(R2). (14 de Junio de 2017). Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf

La Asamblea Legislativa de la República de El Salvador, Ley de Medicamentos. (2012). San Salvador: Diario Oficial, República de El Salvador en la América Central.

Ley de derechos y Deberes de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud. (2016). San Salvador: Diario Oficial, República de El Salvador en la América Central.

Navarro-Michel, M. (Mayo/Junio de 2015). SciELO España, Scientific Electronic Library Online. Obtenido de SciELO España, Scientific Electronic Library Online: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-58872016000200010 Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), Conferencia Internacional De Armonización (CIARM) Sobre Requerimientos Técnicos Para El Registro De Productos Farmacéuticos Para Uso En Humanos. (1998). Obtenido de <https://www.fda.gov/media/78552/download>

Organización Panamericana de la Salud, Estudios de Casos sobre ética de la investigación internacional en salud. (2009). Obtenido de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/Ethical-Case-investigacion-internacional-salud-Book-Spanish.pdf>

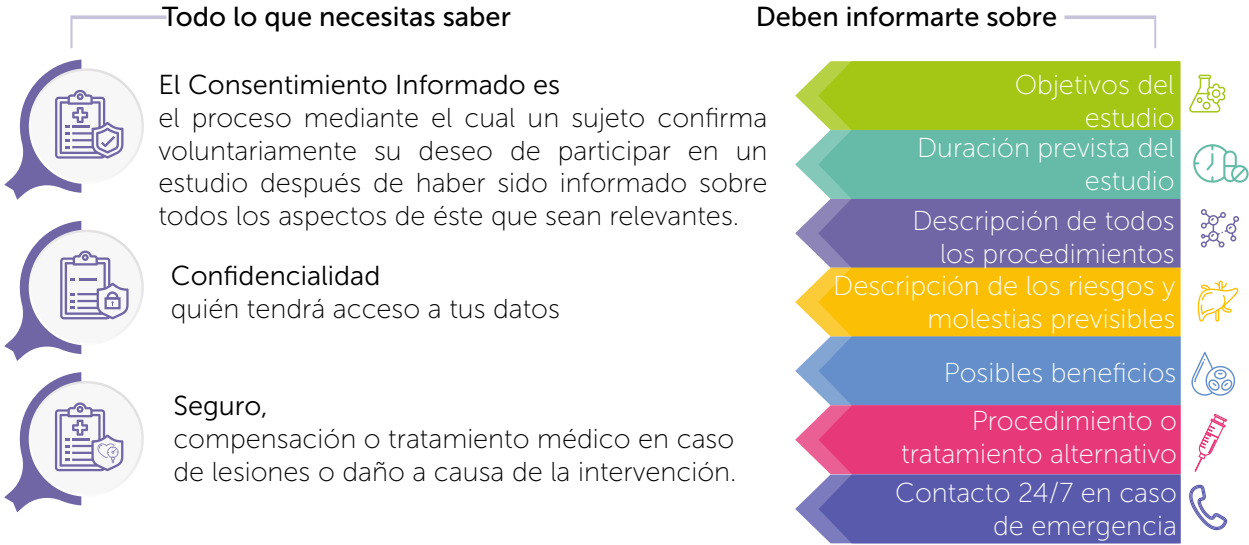
Organización Panamericana de la Salud, Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas Perspectivas, Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. (2003). Obtenido de <https://www.paho.org/chi/dmdocuments/pautas2.pdf>

World Health Organization, Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. (1995). Obtenido de https://www.femh-irb.org/content_pages/files_add/doc_arb/I01_9712011000.pdf

World Health Organization, Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP). (2005). Obtenido de World Health Organization, Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP): https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43392/924159392X_eng.pdf

World Health Organization, Surveying and Evaluating Ethical Review Practices a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research. (Febrero de 2002). Obtenido de World Health Organization, Surveying and Evaluating Ethical Review Practices a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67360/TDR_PRD_

CONSENTIMIENTO INFORMADO



*En caso de modificación de algún aspecto del CI deberás reconsentir tu participación voluntaria



*Recuerda que tienes el derecho de discutir tu participación con tu familia y médico de confianza

Referencias: <https://www3.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/res-pahoerc.pdf>
<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/16830/v108n%285-6%29p439.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

¿Cuál es el beneficio de los estudios de Bioequivalencia in vivo en El Salvador?

What is the benefit of in vivo bioequivalence studies in El Salvador?

Ricardo Vargas, Wendy Arriaza, Anyoeth Pérez, Luis Gómez

Unidad de Registro de medicamentos

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Enfoque Regulatorio

Recibido:

9 de febrero de 2023

Aceptado:

22 de mayo de 2023

Publicado:

15 de agosto de 2023

Resumen

La bioequivalencia se define como la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el grado de absorción en la circulación sistémica de dos medicamentos farmacéuticamente equivalentes, cuando se administran en la misma dosis en condiciones similares (García et al., 2010). Al igual que en otros ensayos clínicos, donde lo que se busca es evaluar la seguridad y eficacia de nuevas moléculas, o moléculas en el mercado con uso diferente al autorizado, los estudios de bioequivalencia también están sometidos a la fiscalización por parte de la autoridad reguladora, en el caso de El Salvador, por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM). Los medicamentos constituyen un bien económico que forma parte del gasto público y privado y de la toma de decisiones en salud, es por ello, que los estudios de bioequivalencia son necesarios para favorecer el desarrollo y la implementación de políticas de salud pública en el país, que garanticen la accesibilidad de medicamentos seguros y eficaces a toda la población (Organización Panamericana de la Salud, 2009).

La expiración de las patentes de productos líder y la demanda de medicamentos genéricos, permiten a otros laboratorios farmacéuticos desarrollar versiones genéricas del medicamento de referencia. Para determinar si un medicamento es bioequivalente, es necesario realizar pruebas que se dividen en etapas clínicas, analíticas, farmacocinéticas y estadísticas (Laosa, O et al., 2009).

Un estudio in vivo analiza los procesos a los que ha sido sometido un fármaco dentro de un organismo, los participantes deben elegirse cuidadosamente, se realizan exámenes clínicos completos y los participantes reciben incentivos económicos (National Institute on Aging, 2023). Una vez que finaliza un ensayo o estudio clínico, los investigadores recopilan y analizan los datos para dictaminar si el producto cumple con todos los parámetros establecidos para determinar si es o no bioequivalente, en este artículo se describen las ventajas de realizar este tipo de estudios, así como los métodos estadísticos para poder decidir si un medicamento es bioequivalente o no.

Palabras clave: bioequivalencia, in vivo, in vitro, genérico, seguridad y eficacia.

Abstract: Bioequivalence is defined as the absence of a significant difference in the speed and degree of absorption in the systemic circulation of two pharmaceutically equivalent drugs, when administered in the same dose under similar conditions (García et al., 2010). In other clinical trials, where what is sought is to evaluate the safety and efficacy of new molecules, or molecules on the market with a use other than that authorized, bioequivalence studies are also subject to supervision by the regulatory authority, in the case of El Salvador, by the National Directorate of Medicines (DNM). Medicines constitute an economic good that is part of public and private spending and health decision-making, which is why bioequivalence studies are necessary to promote the

development and implementation of public health policies in the country. that guarantee the accessibility of safe and effective medicines to the entire population (Pan American Health Organization, 2009).

The expiration of patents for leading products and the demand for generic drugs allow other pharmaceutical laboratories to develop generic versions of the reference drug. To determine if a drug is bioequivalent, it is necessary to perform tests that are divided into clinical, analytical, and pharmacokinetic stages. and statistics (Laosa, O et al., 2009).

An in vivo study, analyzes the processes to which a drug has been subjected within an organism, the participants must be carefully chosen, complete clinical examinations are carried out and the participants receive economic incentives (National Institute on Aging, 2023). Once a trial or clinical study ends, the researchers collect and analyze the data to determine whether the product under study meets all the parameters established to determine whether or not it is bioequivalent. This document describes the advantages of performing this type of studies, as well as statistical methods to be able to decide if a drug is bioequivalent or not.

Keywords: bioequivalence, in vivo, in vitro, generic, safety and efficacy.

Introducción

La bioequivalencia nació con el objetivo de garantizar la disponibilidad y abastecimiento de medicamentos, que satisfagan las necesidades de salud de la población, abasteciendo el mercado con productos asequibles y brindar la posibilidad de una sustitución de medicamentos de calidad, seguros y eficaces como el de referencia.

Cuando un laboratorio farmacéutico pretende comercializar un medicamento debe solicitar su autorización presentando, a las agencias reguladoras, los datos y estudios que permitan evaluar la calidad, eficacia y seguridad del medicamento (mc Dougall Scientific, 2023). Sin embargo, existe una alternativa, para no repetir los ensayos clínicos que se realizaron para el producto de referencia mundial, otro

medicamento, el genérico, que puede probar que es el equivalente terapéutico a través de un estudio de bioequivalencia. Luego de comparar y cuantificar las concentraciones sanguíneas del medicamento en los sujetos del estudio que tomaron ambos productos (prueba y referencia), bajo condiciones similares, y se demuestra que no existen diferencias significativas entre ellas, se dice que ambas tienen biodisponibilidades semejantes (mc Dougall Scientific, 2023).

Ese resultado transformado (variable subrogada) se traduce en eficacia y seguridad, lo que garantiza llegar a los mismos resultados ya probados por el medicamento de referencia. Este método no solo se utiliza con los medicamentos genéricos, sino también cuando una misma empresa proyecta lanzar al mercado, por ejemplo, una nueva concentración o forma farmacéutica de su medicamento (una suspensión oral en lugar de comprimidos) (García et al., 2010).

Considerando lo anterior, la realización de los estudios de bioequivalencia en El Salvador cobra importancia, convirtiéndose en un requisito para autorizar la comercialización de los medicamentos genéricos (Organización Panamericana de la Salud, 2009), y en un desafío para la industria nacional por competir y abastecer el mercado nacional y encontrar, así como calificar proveedores, ya que muchos patrocinadores y laboratorios nacionales carecen de los recursos y experiencia para asumir estas competencias.

Este artículo aborda aspectos regulatorios relacionados con la realización de los estudios de bioequivalencia en El Salvador, centrándose en el beneficio de la participación de la población, la industria, la medicina y la ciencia. La normativa vigente que regula la bioequivalencia de medicamentos en El Salvador es el REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO 11.02.01:22 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD, el cual permite garantizar la disponibilidad de medicamentos genéricos seguros, eficaces y de calidad (RTS 11.02.01:22, 2023).

Qué es bioequivalencia?

La bioequivalencia se define como la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el grado de absorción en la circulación sistémica de dos medicamentos farmacéuticamente equivalentes (Guía Técnica G-Biof 01, 2001), cuando se administran en la misma dosis y en condiciones similares. El efecto terapéutico (en términos de eficacia y seguridad) de los medicamentos bioequivalentes se considera esencialmente el mismo, mientras que, la tasa y el grado de absorción de un ingrediente activo en un medicamento, se define como su biodisponibilidad (García et al., 2010).

La acción farmacológica de los medicamentos se relaciona con la concentración de un principio activo en el sitio de acción, sin embargo, por lo general, las concentraciones del fármaco no se pueden medir en el sitio de acción, por lo que se considera que la concentración del fármaco en el sitio del receptor está en equilibrio con la de la sangre, es por ello que, la mayoría de los estudios de biodisponibilidad, miden la concentración del fármaco en esta (National Institute on Aging, 2023).

¿Cómo están regulados los estudios de bioequivalencia en El Salvador?

Al igual que en otros ensayos clínicos, donde lo que se busca es evaluar la seguridad y eficacia de nuevas moléculas, o moléculas en el mercado con uso diferente al autorizado, los estudios de bioequivalencia también están sometidos a la fiscalización por parte de la autoridad reguladora (Ley de Medicamento, 2012), en el caso de El Salvador, por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM). El papel de la DNM, en atención al art. 2 de la Ley de Medicamentos, establece su alcance a todas las partes interesadas en el desarrollo e investigación de medicamentos, por tanto, es su responsabilidad garantizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), es decir, asegurar que el estudio sea diseñado, ejecutado, registrado y reportado de acuerdo a las normas internacionalmente establecidas para garantizar la integridad del sujeto de investigación y la fiabilidad de los datos. Es por ello, que a través de la revisión del REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO 11.02.01:22 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD (RTS 11.02.01:22, 2023), se han establecido

aquellas atribuciones que los artículos 2, 6 y 29 de la Ley de Medicamentos le confiere, entre ellas: la evaluación y autorización del proyecto de investigación, incluyendo el protocolo, manual del investigador, declaración de inventario, consentimiento informado, entre otros documentos esenciales, así como las enmiendas a estos documentos y las inspecciones de BPC en los centros de investigación y las Buenas Prácticas Clínicas de Laboratorio, en aquellos laboratorios clínicos que formarán parte de estos estudios a través del análisis de las muestras de los pacientes. Esto con el fin de asegurar que el desarrollo de los estudios garantice que, una vez puestos en el mercado, se tenga la certeza de que la información que ha permitido su comercialización, es producto de que los datos fueron recolectados de manera fiable, respetando los derechos de los sujetos de investigación.

¿Cuándo se requiere la bioequivalencia?

Los medicamentos constituyen un bien económico que forman parte del gasto público y privado y de la toma de decisiones en salud (García Arieta, 2010), es por ello, que los estudios de bioequivalencia son necesarios para favorecer el desarrollo y la implementación de políticas de salud pública en El Salvador, que garanticen la accesibilidad de medicamentos seguros y eficaces a toda la población.

La expiración de las patentes de productos líder y la demanda de medicamentos genéricos, permiten a otros laboratorios farmacéuticos desarrollar versiones genéricas del medicamento de referencia (García et al., 2010). Los expertos en formulación deben descubrir cómo fabricar el medicamento, no es suficiente reproducir la estructura química del medicamento de marca o comprar el ingrediente activo de un fabricante químico. Los laboratorios deben realizar estudios para determinar si su versión es bioequivalente al medicamento de referencia, es decir, que libera el ingrediente activo en el torrente sanguíneo a la misma velocidad y en las mismas cantidades que el referente. Esto es aplicable a nuevas formas farmacéuticas y concentraciones de un medicamento de marca existente o cualquier otra forma modificada que se desarrolle cuando se requiera.

¿Qué tipos de estudios de bioequivalencia existen?

Para determinar si un medicamento es bioequivalente, es necesario realizar pruebas que se dividen en etapas clínicas, analíticas, farmacocinéticas y estadísticas (Organización Panamericana de la Salud, 2009). Los estudios definen que, si hay igual concentración de un compuesto, hay también un mismo efecto farmacológico, existiendo dos formas de ejecutarlos: in vivo e in vitro (Smith Marsh, D. E. 2023).

Estudios in vivo: Estudia los procesos a los que ha sido sometido un fármaco dentro de un organismo y se caracterizan porque se efectúan en el tejido vivo de un organismo con vida (Smith Marsh, D. E. 2023). Un estudio de Bioequivalencia in vivo de farmacocinética humana convencional emplea una dosis única, dos períodos, dos tratamientos, dos secuencias, etiqueta abierta, diseño cruzado aleatorizado que compara dosis iguales de los productos de prueba y de referencia en voluntarios sanos, adultos y en ayunas; se comparan los perfiles plasmáticos del fármaco de prueba y de referencia. La comparación de los perfiles plasmáticos del fármaco de prueba y de referencia para demostrar Bioequivalencia es el biomarcador más utilizado y exitoso.

Estudios in vitro: Son pruebas de disolución en las cuales se determina la cantidad de principio activo disuelto en función del tiempo (Smith Marsh, D. E. 2023). Estos son estudios que se llevan a cabo en tubos de ensayo u otros ambientes, sin involucrar organismos (Smith Marsh, D. E. 2023).

¿Quiénes pueden participar en estudios de bioequivalencia?

Para reducir y señalar las diferencias entre los productos comparados, los voluntarios en un estudio de bioequivalencia deben elegirse cuidadosamente. Estas personas deben ser voluntarios sanos de ambos sexos, entre 18 a 55 años de edad, y con un IMC de 18 a 27 kg/m². Para evitar influir en los hallazgos del estudio es preferible seleccionar participantes que no sean fumadores, que no tengan antecedentes de abuso de sustancias o alcoholismo, y que no tomen ningún medicamento ni tengan ciertas condiciones de salud. Para algunos medicamentos, también puede ser interesante considerar si los voluntarios tienen o no un fenotipo o genotipo metabólico particular. Por lo general, hay, al menos, 12 voluntarios en un estudio y según la variabilidad cinética del fármaco, cada voluntario solo puede participar en un ensayo o estudio a la vez (Clinical trials, 2003).

La exclusión de un voluntario de un estudio no implica la aceptación de otro porque los criterios de inclusión para los estudios varían. Se realizan exámenes clínicos completos y los voluntarios reciben incentivos económicos. Para participar deben comprender los objetivos del estudio y leer detenidamente y firmar el formulario de consentimiento (Learn about clinical studies, 2023).

¿Qué garantías tengo si participo en un estudio de bioequivalencia?

El Comité de Ética, la Dirección Nacional de Medicamentos y demás organizaciones involucradas en la realización de estudios de bioequivalencia, aseguran que la investigación cumple con los estándares éticos, técnicos y legales, de igual manera velan por el derecho y la salud al participar en estudios a la población.

En estos estudios participan, en su mayoría, voluntarios sanos a los cuales se les brinda un chequeo clínico general, información sobre los objetivos del estudio, los beneficios del tratamiento, posibles efectos secundarios, así como, sus derechos y resto de beneficios que obtendrán al participar. La seguridad de las personas que participan en estos ensayos es primordial (De, M., & Pública, S., 2023), por eso se rigen bajo normas que garantizan que se está realizando de forma estricta, ética y segura conforme a lo establecido en un protocolo. Estas personas tienen derecho de abandonar el estudio en el momento que ellos estimen conveniente, sin que esto condicione su asistencia médica posterior (De, M., & Pública, S., 2023).

Quienes colaboran en estos estudios libres y desinteresadamente favorecen a la sociedad, permiten a los investigadores estudiar cómo funcionarán estos medicamentos, generan información de los sistemas biológicos y ayudan, sobre todo, a encontrar formas de prevenir una enfermedad. Con su participación contribuyen a que otros puedan obtener y garantizar el derecho de atención pronta y oportuna a sus necesidades de salud, tratando al mismo tiempo de obtener acceso a medicamentos seguros, de mejor calidad, a un costo accesible, lo que constituye parte de los derechos fundamentales inherente a todo ser humano (Laosa, O et al., 2009).

¿Cómo se realizan los estudios de bioequivalencia in vivo?

Todos los estudios de bioequivalencia atraviesan por tres etapas: clínica (internación de los voluntarios, extracción de muestras y controles), bioanalítica (análisis de las muestras), y estadística (evaluación estadística de los resultados) (Laosa, O et al., 2009).

Etapas que componen los estudios

1. Etapa Clínica

En la mayoría de los casos, el diseño de los estudios de bioequivalencia es cruzado y con asignación aleatoria de dos secuencias y dos periodos de tratamiento, con administración de una dosis única de los fármacos en estudio en cada uno de los periodos (diseño cruzado 2x2) (McDougall Scientific, 2023).

Previo a ejecutar la etapa clínica se calcula el tamaño de la muestra, donde el número de voluntarios que deben participar se calcula fundamentalmente a partir de la variabilidad interindividual descrita para los parámetros principales de evaluación de la biodisponibilidad (AUC y Cmax), que se puede obtener a partir de estudios piloto, de ensayos clínicos previos o de datos disponibles en la literatura científica. Por regla general, cuanto mayor es la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos es necesario un mayor número de participantes (Guía Técnica G-Biof 01, 2001). El tamaño muestral de los ensayos de bioequivalencia es el factor del que depende la probabilidad de concluir erróneamente que dos formulaciones no son bioequivalentes. Según la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), el número de sujetos, nunca debería ser inferior a 12, aunque lo habitual es sobrepasar este número hasta un tamaño de 24 o 36 participantes (Laosa, O et al., 2009).

Posterior al cálculo de la muestra se realiza la selección de los participantes, los criterios que se aplican a la selección, en los estudios de bioequivalencia, tienen como objetivo reducir la variabilidad aportada por las características demográficas y antropométricas de los participantes o por situaciones patológicas, de manera que, si aparecen diferencias relevantes en el comportamiento farmacocinético de los medicamentos estudiados, éstas no puedan ser atribuidas a la heterogeneidad de los participantes, sino a que realmente los fármacos se comportan de manera diferente (Ver figura 1) (Laosa, O et al., 2009).

Los participantes del ensayo reciben las dos formulaciones que se estudian, pero en diferente orden. No es el medicamento el que se da al azar, sino el orden en el que lo reciben, es decir, el orden de tratamiento (secuencia referencia-test o secuencia test-referencia). Cada día del estudio se denomina periodo, y durante este, se administra una dosis única de cada una de las formulaciones, generalmente en ayunas (García Arieta, 2010). Entre la administración de cada una de las dosis existe un periodo de lavado para asegurar la total eliminación del medicamento y sus metabolitos, evitando así efectos residuales de las formulaciones, es suficiente esperar un mínimo de cinco vidas medias. Una característica adicional es el tipo de diseño, ya que en la mayoría de los fármacos, la variabilidad intrasujeto es menor que la intersujeto, por lo que el diseño cruzado permite un tamaño muestral menor, ya que cada sujeto actúa como control de sí mismo, eliminando la variabilidad interindividual (García Arieta, 2010).

Figura 1. Etapa Clínica del estudio de bioequivalencia in vivo

Etapa B: Clínica

1º Selección de voluntarios



- Voluntarios sanos
- Criterios clínicos inclusión y exclusión de acuerdo al fármaco a estudiar
- Firma consentimiento por voluntarios

2º Exámenes médicos al inicio y fin



3º Internación de los voluntarios



Voluntarios pernoctan en centro



Toma del medicamento



Extracción de sangre a diferentes tiempos

Fuente: Instituto de Salud Pública de Chile

2. Etapa Bioanalítica

El método bioanalítico debe documentarse en un informe de validación previo al estudio. También se debe proporcionar un informe bioanalítico que debe incluir una breve descripción del método utilizado y los resultados de todos los estándares de calibración y muestras de control de calidad. Se debe proporcionar un número representativo de cromatogramas u otros datos sin procesar, que cubran todo el rango de concentración para todas las muestras estándar y de control de calidad, así como para las muestras analizadas (Ver figura 2). Esto debe incluir todos los cromatogramas de al menos el 20% de los sujetos, con muestras de control de calidad y estándares de calibración de las corridas que incluyen a estos sujetos.

Figura 2. Etapa Bioanalítica del estudio de bioequivalencia in vivo

ESTUDIOS BIOEQUIVALENCIA IN VIVO

Etapa C
Etapa Bioanalítica



Procesamiento de las muestras sanguíneas

Etapa D
Estadísticas



Análisis estadístico de datos

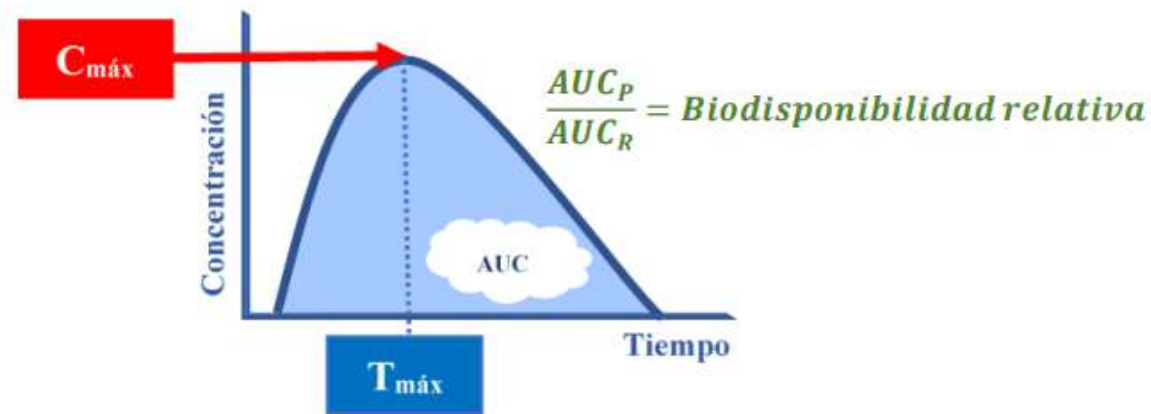
Fuente: Instituto de Salud Pública de Chile

3. Etapa Estadística

Es sumamente crítica, pues en ella se decide si existe o no bioequivalencia. Los métodos estadísticos de prueba en los estudios de bioequivalencia se basan en la determinación de intervalos de confianza del 90%, en torno a la razón de los promedios de población logarítmicamente transformados (similar/comparador), de los parámetros farmacocinéticos en consideración y por realización de un test de dos colas con un nivel de significancia del 5%. Para el establecimiento de bioequivalencia farmacocinética, el intervalo de confianza calculado deberá caer dentro de los límites preestablecidos de bioequivalencia. Deben presentarse las tablas ANOVA, incluidas las pruebas estadísticas apropiadas de todos los efectos en el modelo (Guía Técnica G-Biof 01, 2001).

El informe debe ser lo suficientemente detallado para permitir que se repitan la farmacocinética y el análisis estadístico, por ejemplo, datos sobre el momento real de la toma de muestras de sangre después de la dosis, las concentraciones del fármaco, los valores de los parámetros farmacocinéticos para cada sujeto en cada período y el esquema de aleatorización previsto (Guía Técnica G-Biof 01, 2001). Para que dos productos puedan ser considerados como bioequivalentes no sólo se requiere, por tanto, que no existan diferencias estadísticamente significativas entre sus parámetros farmacocinéticos (Laosa, O et al., 2009), sino que además, la magnitud de estas diferencias no exceda los límites que marca el intervalo de confianza de aceptabilidad de estas diferencias, por lo que se requiere que el intervalo de confianza del 90%, para la diferencia entre las medias de las dos formulaciones (AUC y Cmax), no sea ni superior ni inferior a $\pm 20\%$ para el cociente entre los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de las dos formulaciones, esto significa que esté comprendido entre 80 y 120% (Guía Técnica G-Biof 01, 2001). Dado que los valores de AUC y Cmax no suelen seguir una distribución normal (Laosa, O et al., 2009), se recomienda la transformación logarítmica de estos parámetros. Para los datos con transformación logarítmica, los límites del intervalo de confianza del 90% se sitúan en 80-125% para poder concluir bioequivalencia (Ver figura 3) (Guía Técnica G-Biof 01, 2001).

Figura 3. Etapa Bioanalítica Estadística del estudio de bioequivalencia in vivo



Curva concentración-tiempo con los parámetros relevantes a los estudios de bioequivalencia. Fuente: Govantes E. (2019)

¿Qué sucede cuando finaliza un estudio de bioequivalencia?

Una vez que finaliza un ensayo o estudio clínico, los investigadores recopilan y analizan los datos para dictaminar si el producto en estudio cumple con todos los parámetros establecidos, para determinar si es o no bioequivalente. El participante se mantendrá informado sobre los resultados del estudio, recibirá seguimiento médico, por tanto, estará mejor informado/a sobre su estado de salud, así mismo, conocerá los beneficios del medicamento que se investigó para la salud de la población (Clinical trials, 2003).

Para la industria farmacéutica, constituye una ventaja, porque de esta manera pueden competir y abastecer el mercado nacional y regional, además de garantizar que sus productos son similares al producto de referencia, son de calidad, seguros, eficaces y de esta manera abastecer a todos los servicios de salud públicos y privados.

Lo más importante es que tendrán la oportunidad de ayudar a la sociedad y a otras personas, contribuirán a la investigación médica para el desarrollo de nuevos tratamientos y la creación de guías clínicas, a un nivel de conocimiento más profundo de las enfermedades, y se propiciará el acceso a tratamientos a pacientes que carecen de otras alternativas seguras y eficaces.

Conclusión

Los estudios de bioequivalencia son utilizados con el fin de asegurar que la calidad, la eficacia y seguridad de los medicamentos y son equivalentes al de su correspondiente fármaco de referencia, son necesarios para favorecer el desarrollo y la implementación de políticas de salud pública en nuestro país, y garantizar el abastecimiento, tanto en el sector público como privado.

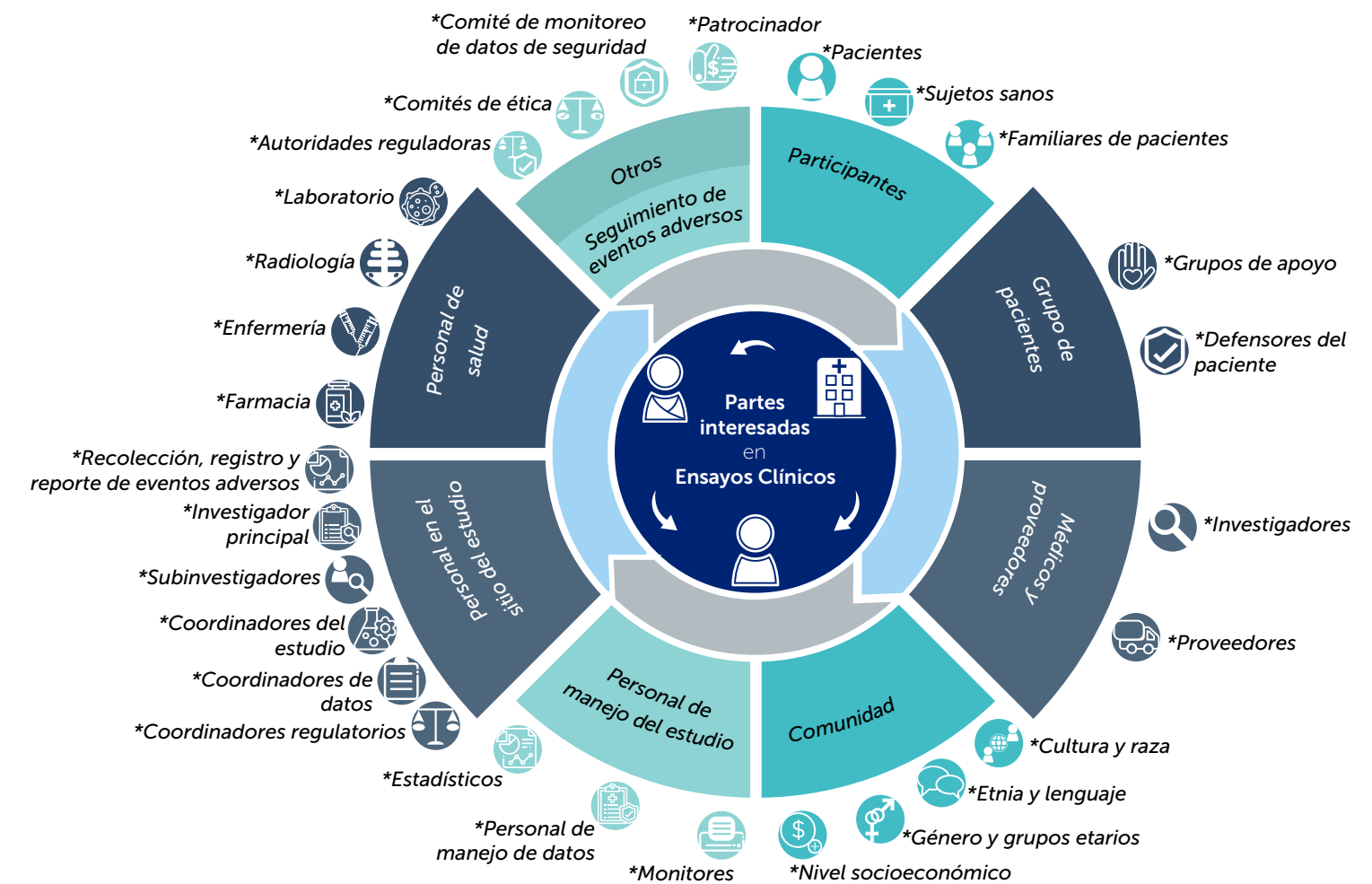
La participación de la población es fundamental para realizar los estudios. Velar por sus derechos, garantizar que las Buenas Prácticas Clínicas se apliquen en la investigación, se cumplan con estándares éticos, técnicos y científicos es obligación del Gobierno a través de las normativas vigentes, dictadas por la Dirección Nacional de Medicamentos y su alcance aplica a las partes interesadas en el desarrollo e investigación de medicamentos.

Realizar estudios de bioequivalencia en El Salvador trae consigo un salto al desarrollo científico para el país y para la industria nacional, ya que estas competencias nos posicionarán como referentes a nivel regional y centroamericano.

Bibliografía:

- De, M., & Pública, S. (s/f). REQUERIMIENTOS PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. Cecmed.cu. Recuperado el 11 de abril de 2023, de https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg.18-07_requerimientos_para_el_estudio_de_biodisponibilidad_y_bioequivalencia.pdf
- El acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas: contexto, desafíos y perspectivas. (2009). Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/ Acceso-alto-costo-Inf-Tec-1-Oct-5-2009.pdf>
- García Arieta, A., Hernández García, C., & Avendaño Solá, C. (Eds.). (2010). Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos (Vol. 34, Número 3). Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/articulo/docs/GarciaArietaRevTerapVol34N32010.pdf>

Partes Interesadas en Ensayos Clínicos



Referencias: ctti-clinicaltrials. HOW TO IDENTIFY & PRIORITIZE TRIAL STAKEHOLDERS. https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Recruitment_Stakeholder_Prioritization_Chart.pdf
 Barger, S., Sullivan, S.D., Bell-Brown, A. et al. Effective stakeholder engagement: design and implementation of a clinical trial (SWOG S1415CD) to improve cancer care. BMC Med Res Methodol 19, 119 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0764-2>

4. GUIA TÉCNICA G-BIOF 01. Estudios de Biodisponibilidad Comparativa con Producto de Referencia (R) para Establecer Equivalencia Terapéutica. (s/f). INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE. Recuperado el 19 de abril de 2023, de https://www.ispch.cl/sites/default/files/GUIA%20T%C3%89CNICA%20G-BIOF%2001_1.pdf

5. Laosa, O., Guerra, P., López-Durán, J. L., Mosquera, B., & Frías, J. (2009). ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA: LA NECESIDAD DE ESTABLECER LA FIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS. Org.pe. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a19v26n4>

6. Learn about clinical studies. (s/f). Clinicaltrials.gov. Recuperado el 11 de abril de 2023, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>

7. Ley de Medicamentos de El Salvador. (s/f). ASAMBLEA LEGISLATIVA -REPUBLICA DE EL SALVADOR. Recuperado el 19 de marzo de 2023, de <http://cssp.gob.sv/wp-content/uploads/2016/05/Ley-de-Medicamentos.pdf>

8. REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO 11.02.01:22 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD. (s/f). ASAMBLEA LEGISLATIVA -REPUBLICA DE EL SALVADOR. Recuperado el 30 de marzo de 2023, de [https://osartec.gob.sv/wp-content/plugins/download-manager/viewer/viewer.php?dl=https://osartec.gob.sv/wp-content/uploads/download-manager-files/\(56\)%20D%20O%20RTS%2011.02.01_22%20PRODUCTOS%20FARMAC%C3%89UTICOS%20MEDICAMENTOS%20DE%20USO%20HUMANO%20BIOEQUIVALENCIA%20Y%20BIODISPONIBILIDAD.pdf](https://osartec.gob.sv/wp-content/plugins/download-manager/viewer/viewer.php?dl=https://osartec.gob.sv/wp-content/uploads/download-manager-files/(56)%20D%20O%20RTS%2011.02.01_22%20PRODUCTOS%20FARMAC%C3%89UTICOS%20MEDICAMENTOS%20DE%20USO%20HUMANO%20BIOEQUIVALENCIA%20Y%20BIODISPONIBILIDAD.pdf)

9. Los estudios clínicos y las personas mayores. (s/f). National Institute on Aging. Recuperado el 11 de abril de 2023, de <https://www.nia.nih.gov/espanol/estudios-clinicos-personas-mayores>

10. ¿Qué son los ensayos y estudios clínicos? (2023, marzo 22). Instituto Nacional sobre el Envejecimiento. <https://www.nia.nih.gov/health/what-are-clinical-trials-and-studies>

11. Smith Marsh, D. E. (s/f). Bioequivalence and Interchangeability of Generic Drugs. MSD Manual Consumer Version. Recuperado el 11 de abril de 2023, de <https://www.msdmanuals.com/home/drugs/brand-name-and-generic-drugs/bioequivalence-and-interchangeability-of-generic-drugs>

12. Website, N. H. S. (2023, enero 3). Clinical trials. Nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/clinical-trials/What-are-Bioequivalence-Studies/> (s/f). McDougall Scientific. Recuperado el 20 de marzo de 2023, de <https://www.mcdougallscientific.com/what-are-bioequivalence-studies/>

Intervención regulatoria en el diseño y manufactura de dispositivos médicos: prevención de deficiencias de calidad.

Regulatory intervention on the manufacturing and design of medical devices: quality gaps prevention.

Alexia Funes, Mario Vega
Unidad de Registro de Dispositivos Médicos
Dirección Nacional de Medicamentos
✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Enfoque regulatorio

Recibido:
13 de febrero de 2023

Aceptado:
22 de mayo de 2023

Publicado:
15 de agosto de 2023

Resumen

En El Salvador, la Dirección Nacional de Medicamentos es la entidad responsable de realizar las actividades de regulación de dispositivos médicos, en conformidad con lo establecido en la Ley de Medicamentos, el Reglamento General de la Ley de Medicamentos y los Reglamentos Técnicos Salvadoreños 11.03.02:21 y 11.03.03:22, cuyo enfoque está orientado a garantizar el acceso de la población a dispositivos médicos que cumplan con estándares de calidad, seguridad y buen desempeño, asegurando, en la medida de lo posible, la convergencia y armonización de los procesos regulatorios a nivel mundial. Ante esta perspectiva, el presente artículo da a conocer los principios esenciales de seguridad y desempeño establecidos internacionalmente y adoptados por la Dirección Nacional de Medicamentos como base para la determinación de los requisitos aplicables a cada una de las etapas del ciclo regulatorio de los dispositivos médicos, con el fin de prevenir deficiencias en la calidad de este tipo de tecnologías.

Palabras clave: Calidad, Desempeño, Dispositivos Médicos, Principios Esenciales, Seguridad.

Abstract

In El Salvador, the Dirección Nacional de Medicamentos is the entity responsible for the application of the medical devices regulation activities, in accordance with the provisions of the Medicines Law, General Regulations of the Medicines Law, and the Salvadorean Technical Regulations 11.03.02:21 and 11.03.03:21 of medical devices, which focus is oriented to guarantee the access of medical devices that accomplishes quality, security and performance standards, that ensure, as far as possible, the convergence and harmonization of the regulatory processes worldwide. Considering the above, this article discloses the essential principles of safety and performance internationally recognized and adopted by the Dirección Nacional de Medicamentos as a base for determining the applicable requirements of each medical device regulatory cycle stages, in order to prevent quality gaps of these sort of technologies.

Key words: Quality, performance, medical devices, essential principles, security.

Introducción

En la actualidad, los dispositivos médicos constituyen elementos fundamentales de nuestros sistemas de salud, siendo destinados principalmente a lograr un oportuno diagnóstico, tratamiento, prevención,

cura o mitigación de enfermedades, por lo que resulta de vital importancia garantizar que este tipo de tecnologías cumplan con el uso previsto para el cual fueron creadas, demostrando cierto grado de calidad y seguridad, así como un adecuado desempeño. En este sentido, el presente artículo pretende dar a conocer la intervención de la autoridad reguladora en las fases tempranas del desarrollo de un dispositivo médico, explorando el camino por el que debe transitar para asegurar el cumplimiento de criterios de calidad, seguridad y desempeño, desde su diseño y manufactura, así como mecanismos para su demostración en las posteriores etapas del ciclo de regulación.

El papel de la agencia reguladora en la evaluación de la calidad, seguridad y desempeño de nuevos dispositivos médicos.

La demostración de niveles de calidad, seguridad y buen desempeño ante las Autoridades Reguladoras representa uno de los principales desafíos a los que se enfrentan los fabricantes de dispositivos médicos para lograr la comercialización nacional e internacional de sus productos, ya que resulta necesario obtener autorización de comercialización por parte de cada una de las Agencias Reguladoras de los países en cuyo mercado planean introducirse.

En consideración a lo anterior, es importante tomar en cuenta que la complejidad de estos procesos de autorización se verá incrementada si cada una de las Autoridades Reguladoras establece diferentes criterios para la evaluación de dispositivos médicos, los cuales, debido a su diversidad, constituyen en sí mismo un universo complejo y no pueden ser evaluados indistintamente bajo un mismo catálogo de pruebas o criterios.

Ante esta situación, con el propósito de garantizar a la población el acceso a dispositivos médicos de calidad, seguridad y buen desempeño, autoridades y organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Foro Internacional de Reguladores de

Dispositivos Médicos (IMDRF) y la Coalición Interamericana para la Convergencia Regulatoria del Sector de Tecnología Médica, han orientado esfuerzos a lograr la armonización regulatoria a nivel mundial, para lo cual se han propuesto medidas que incluyen, pero no se limitan a: la implementación del reliance, o confianza regulatoria, en los procesos regulatorios (World Health Organization, 2021), la implementación de buenas prácticas de revisión (World Health Organization, 2015) y el reconocimiento de normativas internacionales por parte de las autoridades reguladoras, para la demostración de calidad, seguridad y buen desempeño de los dispositivos médicos (IMDRF Good Regulatory Review Practices Group, 2018); siendo esta última medida el enfoque principal de este artículo.

Aunque el desarrollo de normativas internacionales contribuye en gran medida a la armonización de la regulación de dispositivos médicos, se debe tener presente que estas normativas son desarrolladas por entidades independientes de las Agencias Reguladoras, por lo cual, resulta necesario que dichas Agencias definan indicadores comunes para la evaluación de dispositivos médicos, e identifiquen las normativas y estándares internacionales que, por sus requerimientos, permiten demostrar el cumplimiento de los indicadores establecidos. Bajo esta perspectiva, el IMDRF, con base a publicaciones previas del Grupo de Trabajo de Armonización Global, GHTF (GHTF Study Group 1, 2005), (Study Group 1 of the Global Harmonization Task Force, 2012), establece los Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño de Dispositivos Médicos, los cuales proporcionan directrices para orientar a los fabricantes en relación a las normativas que podrán aplicar en los procesos de diseño y manufactura de dispositivos médicos para garantizar su calidad, seguridad y buen desempeño, a la vez que constituyen un parámetro de evaluación armonizado para las Agencias Reguladoras.

Principios esenciales de seguridad y desempeño para dispositivos médicos

El listado de principios esenciales de seguridad y desempeño para los dispositivos médicos, propuesto por el IMDRF (IMDRF Good Regulatory Review Practices Group, 2018) ha sido ampliamente aceptado a nivel internacional, siendo su principal propósito el de facilitar que los fabricantes demuestren ante la Autoridad Regulatoria que su producto ha sido diseñado y fabricado de manera tal que sea seguro y funcione de la forma prevista durante su vida útil cuando se emplea de acuerdo con el uso previsto declarado por el fabricante.

Originalmente, en el año 2005, el GHTF estableció seis principios esenciales generales aplicables a todos los dispositivos médicos (GHTF Study Group 1, 2005); sin embargo, dichos principios fueron actualizados por el GHTF en el año 2012 (Study Group 1 of the Global Harmonization Task Force, 2012) y posteriormente reformulados por el IMDRF, en el año 2018, dando como resultado un listado de trece principios esenciales generales aplicables a dispositivos médicos (IMDRF Good Regulatory Review

Tabla 1. Principios esenciales generales de seguridad y desempeño de los dispositivos médicos		
N°	GHTF (2012)	IMDRF (2018)
1	Los procesos para el diseño y la producción deben asegurar que un dispositivo médico, cuando se emplea de acuerdo con el uso previsto y cumple las condiciones del conocimiento técnico y la capacitación del usuario, sea seguro y no comprometa el estado clínico del paciente o la salud del usuario.	Los dispositivos médicos y los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro (IVD) deben ser seguros y funcionar según lo previsto por el fabricante, deben tener riesgos que sean aceptables cuando se comparan con los beneficios para el paciente y no deben comprometer la condición clínica o la seguridad de los pacientes, o la seguridad y la salud de los usuarios o, en su caso, otras personas.
2	El fabricante debe realizar una evaluación de riesgos para indicar los riesgos conocidos y previsibles y mitigarlos en el diseño, la producción y el uso del dispositivo médico.	Los fabricantes deben establecer, implementar, documentar y mantener un sistema de gestión de riesgos para garantizar la calidad, la seguridad y el rendimiento continuo del dispositivo médico y dispositivo médico IVD.
		Las medidas de control de riesgos adoptadas por los fabricantes para el diseño y fabricación del dispositivo médico deben ajustarse a los principios de seguridad, tomando en consideración el estado del arte generalmente conocido.
		El fabricante deberá informar a los usuarios de cualquier riesgo residual relevante.
		Al eliminar o reducir los riesgos relacionados con el uso, el fabricante debería: a) Reducir adecuadamente los riesgos relacionados con las características del dispositivo médico y el entorno en el que se pretende utilizar (por ejemplo, características ergonómicas/de uso, tolerancia al polvo y la humedad) y b) Tener en cuenta el conocimiento técnico, la experiencia, la educación, la formación y el entorno de uso y, cuando corresponda, las condiciones médicas y físicas de los usuarios previstos.

3	Los dispositivos médicos deben funcionar de la forma prevista por el fabricante cuando se usan en condiciones normales.	Las características y el rendimiento de un dispositivo médico y dispositivo médico IVD no deben verse afectados negativamente hasta el punto que la salud, la seguridad del paciente, seguridad del usuario y, cuando corresponda, de otras personas, se vean comprometidas durante la vida útil esperada del dispositivo, según lo especificado por el fabricante, cuando el dispositivo médico y el dispositivo médico IVD estén sujetos a las tensiones que pueden ocurrir durante las condiciones normales de uso y se hayan mantenido y calibrado adecuadamente (si corresponde) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
4	El desempeño y la seguridad no deben verse afectados durante la vida útil de un dispositivo médico de una manera que afecte a la seguridad del paciente o del usuario.	Los dispositivos médicos y los dispositivos médicos IVD deben tener una estabilidad aceptable durante su vida útil, durante el tiempo de uso después de abrirlos (para IVD, incluso después de instalarlos en el instrumento) y durante el transporte o envío (para IVD, incluidos muestras).
5	El desempeño y la seguridad no deben verse afectados por el transporte o el embalaje y el almacenamiento, siempre que se sigan las instrucciones para el embalaje, el transporte y el almacenamiento.	Los dispositivos médicos y los dispositivos médicos IVD deben diseñarse, fabricarse y empacarse de tal manera que sus características y desempeño, incluyendo la integridad y limpieza del producto y cuando se usa de acuerdo con el uso previsto, no se vean afectados negativamente por el transporte y el almacenamiento (por ejemplo, por golpes, vibraciones y fluctuaciones de temperatura y humedad), teniendo en cuenta las instrucciones e informaciones proporcionadas por el fabricante. El rendimiento, la seguridad y la esterilidad del dispositivo médico y del dispositivo médico IVD deben mantenerse suficientemente durante toda la vida útil especificada por el fabricante.
6	Hay que considerar los riesgos conocidos y previsibles contra los beneficios del uso previsto.	Todos los riesgos conocidos y previsibles, y cualquier efecto secundario indeseable, deben minimizarse y ser aceptables cuando se comparan con los beneficios evaluados que surgen del desempeño logrado del dispositivo durante las condiciones de uso previstas, tomando en consideración el estado del arte generalmente conocido.

Fuente: Elaboración propia. Adaptado de (Study Group 1 of the Global Harmonization Task Force, 2012) e (IMDRF Good Regulatory Review Practices Group, 2018)

Practices Group, 2018) “*Ver tabla 1*”, siendo el primero de ellos un principio denominado “General”, el cual se desglosa en nueve sub apartados que guardan similitud con los 6 principios propuestos originalmente por el GHTF. En todos los casos, GHTF e IMRDF establecen que los principios esenciales generales deben ser complementados con principios que se aplican específicamente a tipos particulares de dispositivos médicos, según sea el caso.

Importancia del cumplimiento de normativas internacionales aplicables en el desarrollo de un dispositivo médico.

Como se ha establecido en la sección anterior, la estrategia propuesta por las autoridades reguladoras internacionales para demostrar la calidad, seguridad y buen desempeño de los dispositivos médicos consiste en la demostración del cumplimiento de los principios esenciales de seguridad y desempeño establecidos para dispositivos médicos. En esta línea de acción, resulta oportuno hacer uso de las normativas y estándares de reconocimiento internacional, que nacen de los esfuerzos de instituciones y organizaciones como la Organización Internacional de Normalización (ISO), la Comisión Electrotécnica Internacional (IEC), el Instituto Nacional Estadounidense de Estándares (ANSI), entre otros; los cuales constituyen un intermediario objetivo entre los fabricantes y las Agencias Reguladoras de dispositivos médicos, contribuyendo a que estas apliquen criterios estandarizados para la evaluación y autorización de dispositivos médicos, a la vez que aseguran que los fabricantes tengan pleno conocimiento de los criterios bajo los cuales será evaluado su producto, desde las etapas iniciales de diseño.

La Organización Mundial de la Salud, a través de la Herramienta Global Benchmarking Tool Plus Medical Devices (GBT+MD), recomienda que cada Agencia Reguladora establezca una lista de normas reconocidas en su jurisdicción como medio para demostrar el cumplimiento de los principios de seguridad y desempeño de los dispositivos médicos (World Health Organization, 2022), disposición que ha sido

implementada por países como Estados Unidos, mediante la base de datos de FDA denominada “Recognized Consensus Standards” (FDA, 2023); Cuba, mediante la publicación de su “Lista Regulatoria de Normas” (CECMED, 2022) y la Unión Europea, mediante la publicación de la “Lista resumida de títulos y referencias de normas armonizadas” (EUROPEAN COMMISSION, 2022). Por su parte, la Organización Internacional de Normalización (ISO) ha elaborado una normativa denominada “ISO 16142-1 Medical devices. Recognized essential principles of safety and performance of medical devices. Part 1: General essential principles and additional specific essential principles for all non IVD medical devices and guidance on the selection of standards” (International Organization for Standardization, 2016) e “ISO 16142-2 Medical devices. Recognized essential principles of safety and performance of medical devices. Part 2: General essential principles and additional specific essential principles for all IVD medical devices and guidance on the selection of standards” (International Organization for Standardization, 2017) en la cual, tanto Agencias Reguladoras como fabricantes de dispositivos médicos encontrarán apoyo para la determinación de normativas relevantes en materia de seguridad y desempeño de dispositivos médicos. Asimismo, es en esta normativa en la que se define por primera vez el término Principios esenciales de seguridad y desempeño como los “Requisitos fundamentales de alto nivel que, cuando se cumplen, garantizan que un dispositivo médico sea seguro y se desempeñe según lo previsto”.

Por tanto, para garantizar el cumplimiento de normativas y estándares aplicables a un dispositivo médico, la aplicación de las mismas debe planificarse desde el diseño del producto, y ser verificada una vez se cuente con un producto terminado. Este tipo de verificaciones no necesariamente se evalúan por parte de las Agencias Reguladoras en las etapas de comercialización y post-comercialización del ciclo de regulación, sino también en las etapas iniciales de los controles, por ejemplo, en la función de supervisión de

investigaciones o ensayos clínicos. Durante estos procesos, la Agencia Reguladora evaluará los atestados que comprueben el cumplimiento de estos estándares, ya sean horizontales, semi-horizontales o verticales (Study Group 1 of the Global Harmonization Task Force, 2008), aplicables al dispositivo en investigación.

Las normas horizontales (también conocidas como normas básicas), las normas semi-horizontales (también conocidas como normas de grupo) y las normativas verticales (también conocidas como normas de producto) declarados por el fabricante para el dispositivo médico en investigación, serán evaluados en conformidad con el alcance de su aplicación. Las normativas horizontales son aquellas aplicables a diversas tecnologías, es decir, que su uso y aplicabilidad son transversales a diferentes dispositivos médicos; entre este tipo de normativas se puede mencionar la ISO 13485, que corresponde a los requisitos para fines regulatorios de un sistema de gestión de calidad que demuestre la habilidad para proporcionar dispositivos médicos y servicios, la cual es internacionalmente aceptada (según jurisdicción) como equivalente de buenas prácticas de manufactura, y la ISO 14971, que establece principios y procesos para aplicación de la gestión de riesgos para dispositivos médicos, entre otros. Asimismo, las normas semi-horizontales son aquellas aplicables a grupos de dispositivos médicos, tal como la ISO 11135, acerca de la esterilización de los mismos, mientras que las normas verticales son aquellas específicas por tipo de dispositivo, como por ejemplo, la IEC 60601-2-4, que contiene requerimientos particulares para seguridad y desempeño esencial de desfibriladores cardíacos, IEC 60601-2-12, que contiene requerimientos particulares para seguridad y desempeño esencial de ventiladores de cuidados críticos, entre otros.

Rol de la Agencia Reguladora

En este punto, es importante aclarar que si bien las normativas y estándares desarrollados por organismos como ISO,

IEC y ANSI, reconocidos por una Agencia Reguladora, ofrecen presunción de conformidad con los principios esenciales de seguridad y desempeño, esto no les confiere un carácter obligatorio, es decir que, a pesar de ser reconocidas, su uso continua siendo voluntario; por lo cual, en caso que un fabricante no declare que su dispositivo cumple con normativas reconocidas, las Agencias Reguladoras deberán verificar el cumplimiento de los principios esenciales de seguridad y desempeño con base en la evidencia disponible, mediante sus diferentes funciones regulatorias desde el inicio del ciclo de vida de la tecnología, a través de la supervisión de investigaciones clínicas y cumplimiento de buenas prácticas correspondientes, así como las subsecuentes funciones como el registro sanitario, inspecciones sanitarias, control de calidad y vigilancia post-comercialización, entre otros. Por otro lado, en el caso de que se presente evidencia del cumplimiento de normas o estándares reconocidos por la Agencia Reguladora, dicha evidencia se relacionará de forma directa con la garantía de calidad, seguridad y desempeño del dispositivo; sin embargo, se debe tener presente que la conformidad con normativas y estándares de reconocimiento internacional, en sí misma, puede no ser siempre una base suficiente para las decisiones regulatorias, dado que si la combinación de normativas disponibles no cubre todos los principios esenciales necesarios de seguridad y desempeño para un dispositivo médico específico o dispositivo médico IVD, las Autoridades Reguladoras deberán utilizar otros medios para demostrar la conformidad del dispositivo con los principios aplicables, lo cual puede incluir el establecimiento de requisitos adicionales que van más allá de los contenidos en las normas.

Con base a lo anterior, la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), en su calidad de Agencia Reguladora de dispositivos médicos de El Salvador, exhorta a los fabricantes y acondicionadores a implementar las normativas y estándares internacionales recomendadas por el IMDRF, así como los recomendados en la normativa ISO

16142-Partes 1 y 2, desde las etapas iniciales del ciclo de vida de la tecnología (procesos de diseño y fabricación de sus dispositivos médicos) para garantizar el cumplimiento de criterios de calidad y seguridad, cuyo principal propósito es el de salvaguardar la seguridad del paciente, usuarios o terceros, y asegurar un adecuado desempeño; es decir, el cumplimiento del uso previsto establecido

Referencias

CECMED. (2022). Resolución CECMED No. 180/2022: Regulación E 102-22 Lista Regulatoria de Normas, Edición 17. Recuperado el 06 de 03 de 2023, de https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_.180%20Regulacion%20E%20102-22%20Lista%20Regulatoria%20de%20Normas%20pdf.pdf

EUROPEAN COMMISSION. (2022). Summary of references of harmonized standards published in the Official Journal – Regulation (EU) 2017/7451 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Re. Obtenido de https://single-market-economy.ec.europa.eu/single-market/european-standards/harmonised-standards/medical-devices_en

FDA. (2023). Recognized Consensus Standards. Obtenido de <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfstandards/search.cfm>

GHTF Study Group 1. (2005). Essential Principles of Safety and Performance. The Global Harmonization Task Force. Recuperado el 06 de 03 de 2023, de <https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n41r9-2008-principles-safety-performance-050520.pdf>

IMDRF Good Regulatory Review Practices Group. (2018). Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices and IVD Medical Devices. Recuperado el 06 de 03 de 2023, de <https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-181031-grpp-essential-principles-n47.pdf>

International Organization for Standardization. (2016). ISO 16142-1:2016 Medical devices – Recognized essential principles of safety and performance of medical devices – Part

1: General essential principles and additional specific essential principles for all non-IVD medical devices and guidance on the selecti. Recuperado el 06 de 03 de 2023, de <https://www.iso.org/standard/63939.html>

International Organization for Standardization. (2017). ISO 16142-2:2017 Medical devices – Recognized essential principles of safety and performance of medical devices – Part 2: General essential principles and additional specific essential principles for all IVD medical devices and guidance on the selection o. Recuperado el 06 de 03 de 2023, de <https://www.iso.org/standard/63940.html>

Study Group 1 of the Global Harmonization Task Force. (2008). Role of Standards in the Assessment of Medical Devices. Recuperado el 06 de 03 de 2023, de <https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/ghtf/final/sg1/procedural-docs/ghtf-sg1-n044-2008-standards-in-assessment-of-medical-devices-080305.pdf>

Study Group 1 of the Global Harmonization Task Force. (2012). Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices. Recuperado el 06 de 03 de 2023, de <https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/ghtf/archived/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n68-2012-safety-performance-medical-devices-121102.pdf>

World Health Organization. (2015). Norms and standards: good review practices: guidelines for national and regional regulatory authorities. WHO Drug Information, 29(1), 7 - 12. Recuperado el 06 de 03 de 2023, de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331083>

World Health Organization. (2021). TRS 1033 - 55th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Recuperado el 06 de 03 de 2023, de <https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>

World Health Organization. (2022). WHO Global Benchmarking Tool + Medical Devices (GBT + medical devices) for evaluation of national regulatory systems of medical devices including in-vitro diagnostics. Obtenido de World Health Organization: <https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools/evaluation-of-national-regulatory-systems-of-medical-devices-in-vitro-diagnostics>

Vacilación a la vacunación. Modelo de las 3Cs	
Complacencia	Cuando el riesgo percibido del contagio de la enfermedad prevenible por la vacuna es bajo y no es necesario como una acción de prevención.
Confianza	Se define como la confianza en: 1) La efectividad y seguridad de las vacunas. 2) El sistema que las distribuye, incluyendo la veracidad y competencia de los servicios de salud y los profesionales de la salud.
Conveniencia	Se mide como la extensión en la que la disponibilidad física, asequibilidad y disposición a pagar, accesibilidad geográfica, capacidad de entendimiento (lenguaje y cultura en salud) y atracción de los servicios de inmunización afectan en la decisión de ponerse la vacuna.

Factores Determinantes de la vacilación a la vacunación	
Influencias contextuales	a. Ambiente de comunicación. b. Influencers, lobbies anti y pro vacunación. c. Religión/ cultura/género/ nivel socio-económico. d. Políticas. e. Barreras geográficas. f. Percepción de la industria farmacéutica.
Influencia de grupo o individual	a. Experiencias con la vacunación de miembros de la comunidad, familiares o personales. b. Creencias y actitudes en relación a la salud y prevención c. Conocimiento/ percepción. d. Sistema de salud, confianza en los proveedores y experiencia personal. e. Riesgo/ beneficio (percepción/ prueba y ensayo). f. Inmunización como una norma social vs. Necesidad inexistente/ daño.
Aspectos específicos de la vacuna o vacunación	a. Riesgo/ beneficio (evidencia epidemiológica y científica) b. Introducción de una nueva vacuna o nueva formulación o una nueva recomendación para una vacuna existente c. Modo de administración d. Diseño del programa de vacunación e. Confianza en proveedores o equipos de vacunación f. Esquema de vacunación g. Costo h. La fuerza de recomendación o conocimiento o actitud de los profesionales de la salud

Recomendaciones	
1. Incorporar un plan para medir y abordar la vacilación a la vacunación en los programas de inmunización. 2. Fortalecer la educación y la capacitación de los profesionales de la salud para empoderarlos y poder abordar este tema con padres y pacientes. 3. La vacilación a la vacunación en profesionales de la salud debe ser abordada. 4. Asegurar la educación en vacunación y en inmunización en general, abordando a los pacientes indecisos en particular, incluyendo asignaturas curriculares en los estudiantes de enfermería, medicina y otros profesionales de la salud. 5. Asegurar la educación y conocimiento sobre vacunas en individuos jóvenes puede sentar una buena oportunidad para moldear creencia y comportamientos frente a las vacunas en el futuro. 6. Como una buena práctica de los programas de inmunización, las organizaciones de la sociedad civil, comunidades locales y profesionales de la salud necesitan involucrarse para apoyar los programas de vacunación, fortaleciendo la demanda de vacunación y ayudando a abordar la indecisión hacia la vacunación dependiendo de los factores subyacentes. 7. Compartir información de manera regular sobre el país, investigación y estrategias de intervención.	
Referencias: https://www.asset-scienceinsociety.eu/pages/report-sage-working-group-vaccine-hesitancy	

Un nuevo capítulo en la terapéutica: medicamentos biológicos y terapias avanzadas

A new chapter in therapeutics: Biological drugs and advanced therapies

Gustavo Rivera, Rebeca González, Rosa Morales, Guillermo Ventura, Luis Álvarez, Flor Luna

Unidad de Registro de Medicamentos
Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Tema de actualidad

Recibido:
15 de febrero de 2023

Aceptado:
22 de mayo de 2023

Publicado:
15 de agosto de 2023

Resumen

Los productos biológicos han sido resultado de la innovación científica en cuanto a medicamentos se refiere, y, aunque es poco lo que se habla de ellos, estos productos se han usado desde hace décadas, mejorando la calidad de vida de pacientes que no poseen alternativas de tratamiento con medicamentos convencionales. En este artículo se pretende dar a conocer los conceptos generales de algunos de los productos biológicos más utilizados como lo son los anticuerpos monoclonales, hormonas, hemoderivados, vacunas y terapias avanzadas, haciendo además una mención a la importancia de la aplicación de las vacunas durante la pandemia de COVID-19 lo cual significó una disminución en los contagios y la gravedad de la enfermedad.

Palabras clave:

medicamentos biológicos, productos biológicos, medicamentos biotecnológicos, vacunas COVID-19.

Abstract

Biological products have resulted as part of scientific innovation in terms of medicines and although it's not much what is been said about them, these products have been used for several decades to improve the quality of life of patients who don't have treatment alternatives with conventional drugs. This article aims to present the general concepts of some of the most used biological products such

as monoclonal antibodies, hormones, plasma-derived medicinal products, vaccines, and advanced therapies, also mentions the importance of the application of vaccines during the COVID-19 pandemic, which meant a decrease in infections and the severity of the disease.

Keywords: *Biological drugs, biologics, biotech drugs, COVID-19 vaccines.*

Introducción

Los productos biofarmacéuticos son moléculas grandes hechas de proteínas producidas por organismos vivos; por lo tanto, las características y propiedades de estos fármacos están íntimamente relacionadas con su fabricación. En las últimas décadas la biotecnología ha permitido que se encuentren en desarrollo más de 650 medicamentos biológicos (EuropaBio, 2011), incluidos tratamientos para el cáncer y otras enfermedades neurológicas, reumáticas o endocrinas graves. En el futuro, muchos de los medicamentos en el mercado serán biofarmacéuticos para pacientes actualmente desatendidos.

Los productos biológicos han tenido un papel importante en los últimos años, durante la pandemia del COVID-19, debido a la cantidad de infectados y el número de vidas que estaba cobrando la enfermedad, se necesitaban de manera urgente medicamentos para prevenirlo o tratarlo; por lo que, la información que la ciencia y la tecnología habían estado investigando durante décadas respecto a la fabricación y uso de productos biológicos, fue puesta al servicio de la emergencia ocasionada

por la pandemia para acelerar el desarrollo de vacunas.

En este artículo se realiza una reseña en la que se abordan algunos de los principales tipos de productos biológicos y la manera en la que funcionan, así como algunos de los usos que estos tienen en la actualidad.

Medicamentos biológicos

Los medicamentos biológicos constituyen un paradigma de la innovación farmacológica, porque pueden ser utilizados para cambiar el curso de una enfermedad al afectar un área o mecanismo específico de una célula, órgano o sistema.

Algunos de estos medicamentos funcionan de la misma manera que las proteínas producidas por el cuerpo, por lo que, cuando se administran a un paciente, pueden suprimir los síntomas de la enfermedad y prevenir o retrasar su progresión (Asociación Española de Bioempresas, Medicamentos Biológicos, sf.).

De acuerdo a su método de obtención los productos biológicos pueden ser clasificados como: biológicos convencionales (usualmente conocidos simplemente como medicamentos biológicos), biológicos obtenidos por biotecnología (medicamentos biotecnológicos), y productos biológicos de alta biotecnología (como las terapias avanzadas) (Ibarz, 2018).

Los medicamentos biológicos convencionales han sido obtenidos de su fuente natural que corresponde a organismos vivos, pudiendo ser de origen humano, animal o microorganismos, como por ejemplo, los hemoderivados o algunas hormonas.

Los medicamentos biotecnológicos son medicamentos que han sido obtenidos a partir de cultivos de células animales, cultivos microbianos, hongos o levaduras pero que han sido modificados genéticamente. Constituyen proteínas obtenidas por la técnica del ADN (Ácido Desoxirribonucleico),

recombinante expresadas en tejidos animales o en formas de vida microbianas, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales.

Cabe destacar que para la elaboración de algunos productos biológicos que en un principio eran obtenidos por métodos convencionales, la ciencia permitió mejorar con el tiempo sus procesos de manufactura a través de la biotecnología, contándose en la actualidad con productos que son considerados biotecnológicos, un ejemplo de esto es la insulina que en sus inicios era obtenida del páncreas bovino o porcino (medicamento biológico), y en la actualidad se consigue insulina humana recombinante (medicamento biotecnológico).

Algunos de los principales productos biológicos y su uso:

- Anticuerpos monoclonales, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y cáncer
- Hormonas como la insulina, eritropoyetina y hormona del crecimiento
- Hemoderivados como los empleados en la hemofilia
- Vacunas
- Terapias avanzadas

Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y cáncer

Tipo de proteína elaborada en el laboratorio que se une a ciertas dianas en el cuerpo, como los antígenos de la superficie de las células cancerosas. Hay muchos tipos de anticuerpos monoclonales, y cada anticuerpo de este tipo se produce para unirse a un antígeno específico único. Los anticuerpos monoclonales se usan para el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades, incluso algunos tipos de cáncer. Se utilizan solos o para transportar medicamentos, toxinas o sustancias radiactivas directamente a las células cancerosas (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019).

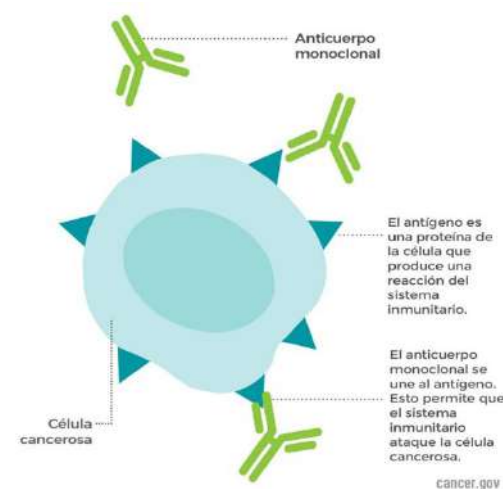
¿Cómo funcionan los anticuerpos monoclonales contra el cáncer?

Los anticuerpos monoclonales son proteínas del sistema inmunitario que se crean en el laboratorio. Los anticuerpos son producidos naturalmente por el cuerpo y ayudan al sistema inmunitario a reconocer a los gérmenes que causan enfermedades, como las bacterias y los virus, y los marcan para ser destruidos. Como los anticuerpos del cuerpo mismo, los anticuerpos monoclonales reconocen blancos específicos.

Muchos anticuerpos monoclonales se usan para tratar el cáncer. Son un tipo de terapia dirigida a este tipo de enfermedad, lo que significa que están diseñados para interactuar con blancos específicos. Algunos anticuerpos monoclonales son también inmunoterapéuticos porque pueden ayudar a volver el sistema inmune contra el cáncer. Por ejemplo, algunos anticuerpos monoclonales marcan las células cancerosas con el fin de que el sistema inmunitario las reconozca y las destruya. Un ejemplo es el rituximab, el cual se une a una proteína llamada CD20 en las células B, y algunos tipos de células cancerosas, y hace que el sistema inmunitario las destruya como se observa en la *figura 1*. Las células B son un tipo de leucocito (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019).

Figura 1. Anticuerpos monoclonales y las células cancerosas

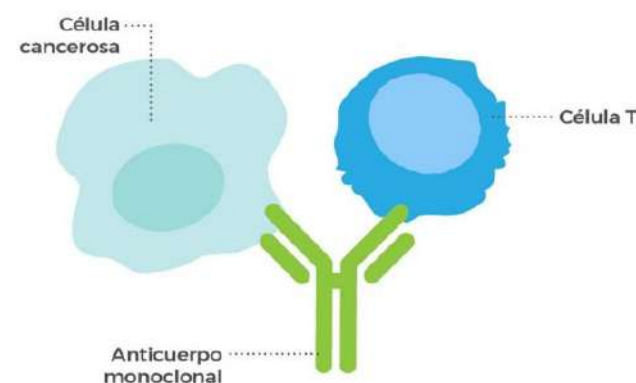
Nota: algunos anticuerpos monoclonales marcan las células cancerosas para que el sistema inmunitario las reconozca mejor y las destruya. (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019)



Algunos anticuerpos monoclonales son también inmunoterapéuticos porque pueden ayudar a volver el sistema inmune contra el cáncer. Por ejemplo, algunos anticuerpos monoclonales marcan las células cancerosas con el fin de que el sistema inmunitario las reconozca y las destruya. Un ejemplo es el rituximab, el cual se une a una proteína llamada CD20 en las células B, y algunos tipos de células cancerosas, y hace que el sistema inmunitario las destruya como se observa en la *figura 1*. Las células B son un tipo de leucocito (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019)

Figura 2. Anticuerpos monoclonales y células T

Algunos anticuerpos monoclonales acercan las células T a las células cancerosas para ayudar en su destrucción (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019).



Otros anticuerpos monoclonales acercan las células T a las cancerosas y ayudan a las células inmunitarias a destruirlas. Un ejemplo es el blinatumomab el cual se une tanto al CD19, una proteína que se encuentra en la superficie de las células de leucemia, y a CD3, una proteína en la superficie de las células T, como se observa en la *figura 2*. Este proceso ayuda a las células T a acercarse lo más posible a las células de leucemia para responder a ellas y matarlas (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019).

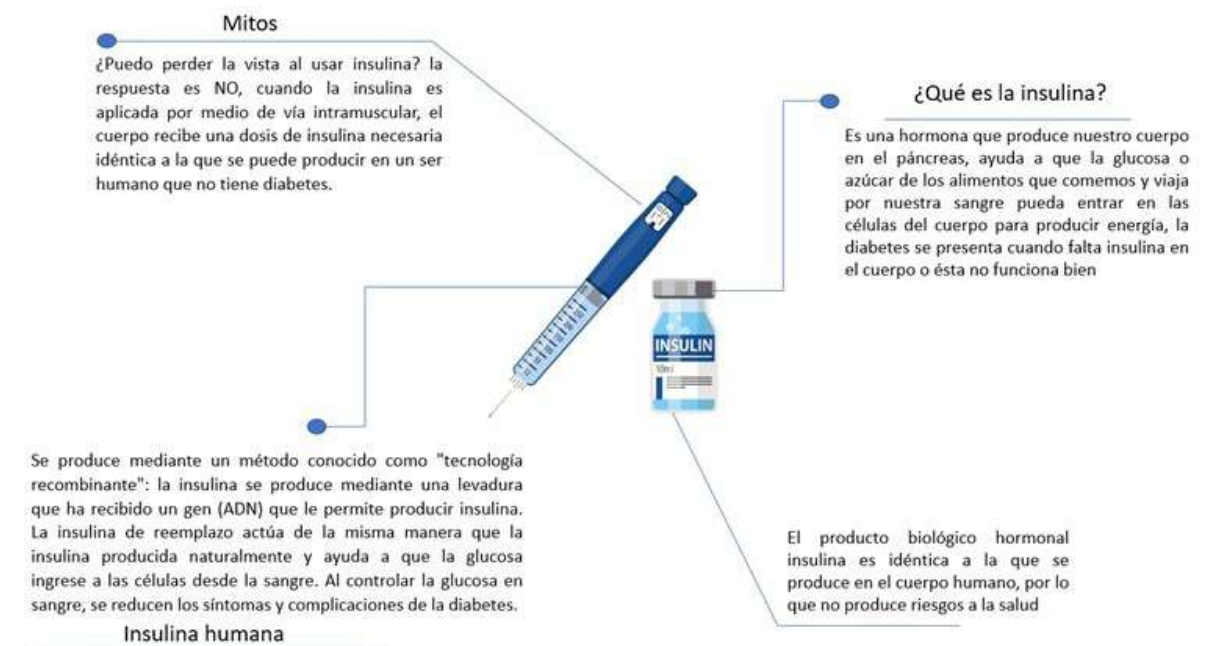
Hormonas

Son sustancias que sirven para llevar un mensaje a células distantes del origen de la propia hormona, inhibiendo o estimulando sus funciones (Molitch, 2018). Las principales hormonas desarrolladas son:

- **Hormonas folículo estimulantes y gonadotropinas:** se estima que alrededor del 15% de las parejas han experimentado infertilidad durante algún tiempo, para lo cual en la antigüedad no había posibilidades de mejorar tal condición; sin embargo, con los avances en la ciencia es posible que esto haya cambiado en la actualidad. Un complemento al tratamiento utilizado en la infertilidad son las hormonas folículo estimulantes, pudiendo ser utilizadas en la espermatogénesis en hombres con hipogonadotropía congénita o en mujeres para la hiperestimulación ovárica controlada en los programas de reproducción asistida. Asimismo, ha sido utilizada para la anovulación en mujeres (Sam & de Leeuw, 2019).

- **Insulina:** fue descubierta el 1921, desde entonces se han venido mejorando los procesos de fabricación de las insulinas, las cuales, hoy en día, son utilizadas por un amplio número de pacientes en el control de la glucemia, permitiéndoles tener una mejor calidad de vida, además de otras particularidades que se mencionan en la *figura 3*.

Figura 3. Lo que hay que saber de la insulina

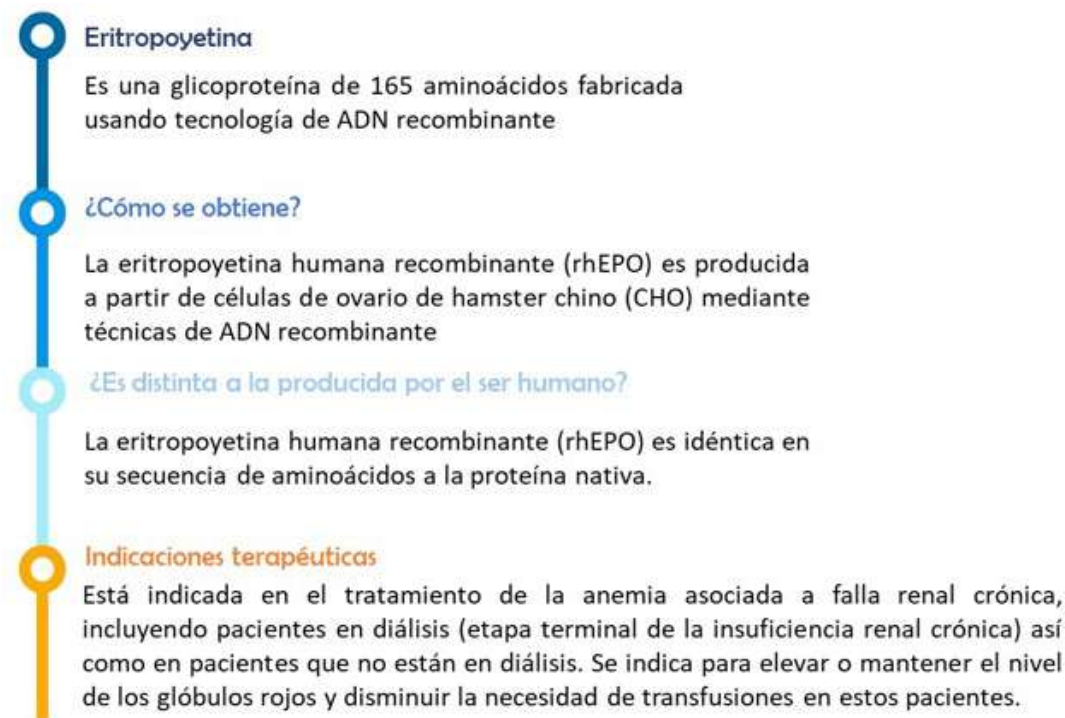


Nota: la insulina es una hormona usada para el tratamiento de Diabetes Mellitus. Autoría propia.

• **Hormona del crecimiento:** es indicada en niños y adultos con deficiencia de hormona del crecimiento, en el tratamiento de estatura baja idiopática (ISS), en mujeres con el síndrome de Turner, en el síndrome de Prader-Willi y en la insuficiencia renal crónica (Dao et al., 2019). Esta hormona ha sido ampliamente utilizada desde hace muchos años, un caso muy conocido es el del famoso futbolista Lionel Messi quien, desde sus 13 años, recibió tratamiento hormonal de crecimiento, financiado por el FC Barcelona al detectar en el niño un gran potencial como futbolista (Aguir, 2022).

• **Eritropoyetina:** el conocimiento de la farmacología de esta hormona se ha incrementado progresivamente en la última década, sobre todo a raíz de sus actuales usos terapéuticos y su potencialidad en ese sentido. Además, la posibilidad actual de contar con cantidades abundantes y suficientes de eritropoyetina humana, gracias a la aplicación de la tecnología del ADN recombinante, ha permitido su incorporación como un agente terapéutico más, útil para el tratamiento de la anemia y de la insuficiencia renal crónica (IRC), como se describe en la *figura 4*, su principal indicación en el presente. También, se ha descrito su utilidad para el tratamiento de varias otras anemias hipoproliferativas y otros padecimientos hematológicos del ser humano que afectan básicamente la producción de los glóbulos rojos (Malgor & Valsecia, 2003).

Figura 4. Eritropoyetina en el tratamiento de anemia en insuficiencia renal crónica



Nota: niveles bajos de eritropoyetina induce a menor producción de glóbulos rojos provocando menor oxigenación a órganos y tejidos. Autoría propia.

Hemoderivados

Son productos biológicos obtenidos luego de la extracción y purificación del plasma sanguíneo, del cual se pueden obtener muchas proteínas utilizadas para el tratamiento de diferentes condiciones médicas. Este tipo de productos cumplen con altos estándares de calidad en los cuales se realizan estrictos controles, tanto de los donantes como de la sustancia activa y productos finales, para el aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia de los hemoderivados (CPMP, 2001). Los principales hemoderivados que han sido desarrollados son:

• **Inmunoglobulinas:** son proteínas complejas conocidas también como anticuerpos, estas se

producen como una respuesta del organismo para la defensa cuando éste es invadido por organismos extraños como virus, bacterias, entre otros, que mediante rigurosos procesos de manufactura pueden ser obtenidas del plasma sanguíneo.

La inmunoglobulina humana (Ig) es el hemoderivado más utilizado en la actualidad, comenzó a utilizarse en 1952 para el tratamiento de inmunodeficiencias primarias y desde entonces las indicaciones terapéuticas han aumentado conforme se realizan más investigaciones al respecto, utilizándose en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias. En la inmunodeficiencia primaria o secundaria actúa reponiendo los anticuerpos al restaurar los niveles de Ig (Novaretti & Dinardo, 2011). Las inmunoglobulinas han sido utilizadas en la inmunoterapia pasiva, proporcionando anticuerpos específicos de manera inmediata a un individuo, por ejemplo, después del envenenamiento por serpientes, escorpiones, arañas, etc., en caso de infecciones de rabia, tétano, botulismo, entre otros. La inmunoglobulina anti-RhD ha sido utilizada en la prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido, la cual se produce por incompatibilidad sanguínea entre la madre e hijo o en casos donde han ocurrido errores en transfusiones de sangre (Zuercher et al., 2019).

• **Factores de coagulación:** utilizados para la prevención y el control de episodios de sangrado en la hemofilia (enfermedad conocida por ser padecida en familias reales europeas, entre estas, en los descendientes de la reina Victoria) o en deficiencias congénitas de los factores de coagulación (Avecilla, 2019).

• **Albúmina y soluciones de proteínas plasmáticas:** son utilizadas como estabilizantes de otros hemoderivados y también como excipiente de algunas vacunas y de proteínas recombinantes.

• **Otras fracciones aisladas del plasma o combinaciones de ellas** (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), 2001).

Vacunas

Las vacunas ayudan a que el sistema inmunitario trabaje mejor y más rápido, y eso lo protege de enfermedades graves.

¿Cómo actúan las vacunas? Cuando se administra una vacuna se despierta la respuesta inmunitaria, ayudando al cuerpo a combatir y recordar al agente patógeno para que pueda atacarlo si alguna vez vuelve a invadir, como se describe en la *figura 5*; y dado que las vacunas están elaboradas con una pequeña cantidad de patógenos débiles o muertos, evitando se presente de nuevo la enfermedad. Las vacunas suelen proporcionar una inmunidad de larga duración ante enfermedades graves, con un reducido riesgo de presentar complicaciones (Office of Infectious Disease and HIV/AIDS Policy (OIDP), 2022).

Tipos de vacunas:

• **Vacunas bacterianas que contienen células enteras:** son suspensiones de diferentes concentraciones de bacterias vivas o inactivadas.

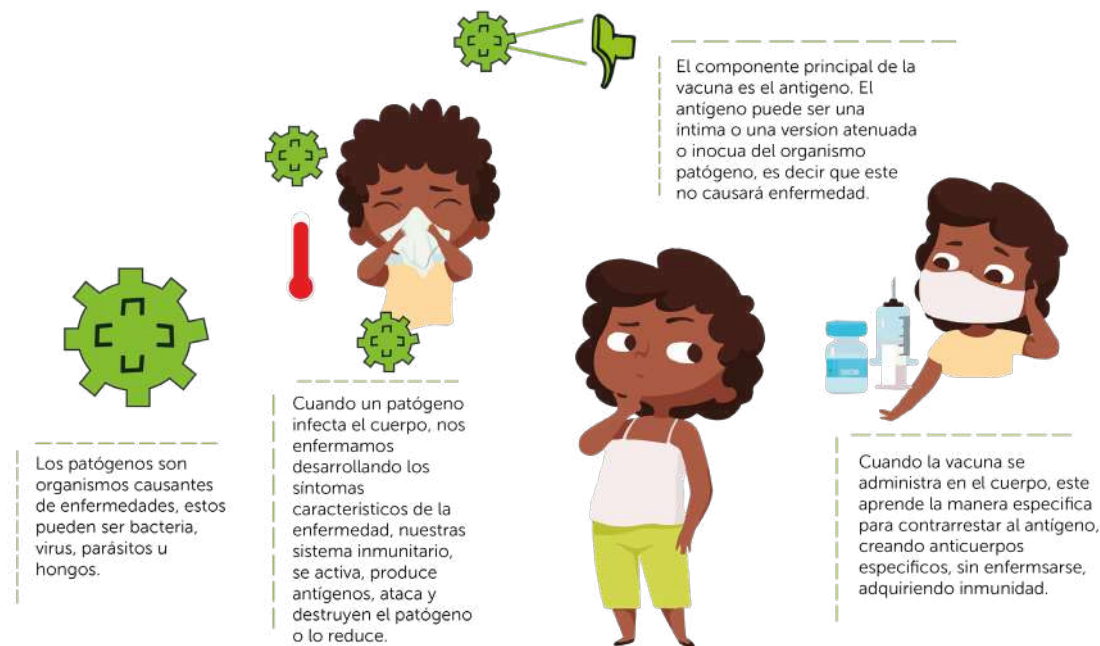
• **Vacunas bacterianas que contienen componentes bacterianos:** se componen de la parte específica de la bacteria muerta capaz de generar una respuesta inmunitaria protectora. Algunas vacunas se fabrican de esta manera, incluidas la vacuna contra la meningitis, el neumococo y el meningococo.

• **Toxoides bacterianos:** se preparan a partir de toxinas disminuyendo su toxicidad a un nivel aceptable o eliminándola completamente mediante procedimientos físicos o químicos, conservando al mismo tiempo propiedades inmunogénicas adecuadas. Por ejemplo, vacuna contra el tétanos.

• **Vacunas virales:** se preparan a partir de virus cultivados en animales, en huevos fertilizados, en cultivos celulares adecuados o en tejidos adecuados, o mediante cultivo de células modificadas genéticamente, por ejemplo, las vacunas de la influenza o del COVID-19 (British Pharmacopoeia, 2020).

• **Vacunas de antígenos sintéticos:** son pequeñas proteínas elaboradas sintéticamente. La estructura de los antígenos se deduce a partir de los datos de secuencias de nucleótidos y es similar a los antígenos de la superficie de patógenos, por ejemplo, la vacuna de antígenos fabricada por ADN recombinante para el virus de la hepatitis (Abbas et al., 2022).

Figura 5. Cómo funcionan las vacunas en nuestro cuerpo



Nota: basado en "¿Cómo actúan las vacunas?, OMS. Autoría propia

Vacunas y COVID-19

El coronavirus o COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa ocasionada por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARSCoV-2), gracias a una rápida secuenciación del virus y a los conocimientos previos de los científicos fue posible una rápida respuesta y fabricación de las vacunas virales. Hasta febrero de 2023 se estima que, el 69.4% de la población mundial, ha recibido al menos una dosis de la vacuna contra el COVID-19 (Global Change Data Lab, 2023). Fueron utilizadas durante la vacunación para la pandemia:

• **Vacunas de virus inactivados:** las cuales llevan el virus o fragmentos de este inactivados con sustancias químicas o calor, es decir, que el virus se encuentra muerto, lo que impide que sea infeccioso y cause la enfermedad; sin embargo, es capaz de provocar la respuesta inmunitaria, por ejemplo, las vacunas de los desarrolladores de China Sinovac Biotech y Sinopharm. Las vacunas que existían previamente con esta tecnología son la de la poliomielitis, la rabia, la influenza y la hepatitis A, entre otras.

• **Vacunas de vectores virales:** las cuales consisten en virus genéticamente modificados que impide su replicación y que no causa la enfermedad, pero que posibilitan la producción de proteínas. En el caso de las vacunas contra el COVID-19 se utiliza un virus diferente al SARS-CoV-2, pero con material genético del coronavirus, induciendo la producción de la proteína "S" de este, para que las células de sistema inmunitario lo reconozcan y posteriormente puedan defenderse. Para la pandemia se tenían las vacunas de Oxford-AstraZeneca y de Johnson & Johnson. Sin embargo, ya se contaban con vacunas con esta tecnología como la vacuna que se utilizó para prevenir la viruela, hepatitis B y el virus del papiloma humano.

• **Vacunas de ARNm:** se consideran muy seguras ya que no se utiliza el virus completo, sólo el ARNm que codifica la proteína "S" del virus para ser producidas por nuestras células, lo que provoca una respuesta inmunitaria para que, nuestro organismo, pueda defenderse ante el COVID-19, este tipo de vacuna ha sido utilizada en la pandemia por Pfizer-BioNTech y Moderna (Acosta-Coley et al., 2022).

La utilización de vacunas de ARNm se ha venido estudiando durante casi una década para el tratamiento del cáncer y se espera que puedan obtenerse resultados más rápido en estas investigaciones luego de la experiencia, tras la implementación exitosa de esta tecnología en la pandemia de COVID-19 (National Cancer Institute, 2022).

Terapias avanzadas

Las terapias avanzadas comprenden el conjunto de terapias basadas en los siguientes elementos: terapia génica a través de la modificación de genes ya existentes; terapia celular utilizando trasplantes de células e ingeniería de tejidos nacida de la combinación de células con biomateriales. (AEMPS, 2020). Es importante recalcar que la combinación de las anteriormente mencionadas da lugar a terapias más complejas y específicas para ciertas enfermedades (EUPATI, 2015).

¿Cómo funcionan las terapias avanzadas?

En principio, se busca utilizar células como herramientas terapéuticas, siguiendo el razonamiento lógico de que al sustituir células dañadas por nuevas células se evitarían o curarían enfermedades, lo cual es complejo de traducir a la realidad, ya que no siempre se disponen de células sin daños o de los mismos métodos para sustituirlas (EMA, 2023).

Para este tipo de terapia se dispone, al momento, de diferentes tipos de células, siendo las principales las "células madre" o "stem cells", pero en realidad, ¿en qué consiste una célula madre?: una definición muy acertada es que son células pluripotentes capaces de mantener la capacidad de auto renovación y la capacidad de diferenciarse a lo largo de la vida del individuo, siendo su capacidad pluripotencial (capacidad de convertirse en varios tipos diferentes de células o tejidos del cuerpo) (Romito & Cobellis, 2015), la característica más prometedora para el tratamiento de las enfermedades.

Las terapias basadas en células se dirigen a las siguientes patologías: degeneración ocular, curación de heridas, recuperación de piel (quemados), reconstitución de hueso,

cartilago (tejido conectivo), enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas como: Parkinson, Alzheimer, Ataxia Friedrich; enfermedades autoinmunes como: esclerosis múltiple; diabetes, lesiones medulares, enfermedades raras, enfermedades genéticas, enfermedades oncológicas (EUPATI, 2015).

Conclusión

Las tendencias en el desarrollo de medicamentos biológicos para tratamiento de enfermedades graves como cáncer, enfermedades autoinmunes, reumatológicas y neurológicas entre otras, marcan un panorama para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además, los avances en este campo permitieron una rápida respuesta para la elaboración y disposición de una vacuna para la pandemia de COVID-19, lo que favoreció disminuir los contagios y aminorar los efectos y consecuencias de esta.

Agencias reguladoras de medicamentos de alta vigilancia como la U.S. Food and Drug Administration (FDA) o Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como la agencia reguladora de El Salvador, Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), aprueban este tipo de medicamentos. Para esto, debe comprobarse la calidad del proceso de manufactura, desde la fabricación del principio activo hasta la forma farmacéutica final, la caracterización del principio activo y la evaluación de las especificaciones de calidad del producto, estudios preclínicos y clínicos para los que actualmente se cuenta con reglamentos internacionales para su regulación y así asegurar los procesos y garantizar la calidad, seguridad y eficacia.

Los medicamentos biológicos en la actualidad representan alternativas terapéuticas innovadoras para enfermedades e infecciones que no poseían tratamiento. Hasta marzo de 2023, se tenían más de 300 medicamentos biológicos registrados en nuestro país, como la insulina, factores de coagulación y vacunas que comprenden el esquema nacional de vacunación, entre otros, que son utilizados en nuestro sistema de salud.

Referencias bibliográficas

1. Abbas, A., Lichtman, A., Pillai, S. (2022). Strategies for Vaccine Development. Cellular and Molecular Immunology. (10° Ed) India: Elsevier Inc.
2. Acosta-Coley, I., Cervantes-Ceballos, L., Tejeda-Benítez, L., Sierra-Márquez, L., Cabarcas-Montalvo, M., García-Espiñeira, M., Coronell-Rodríguez, W., & Arroyo-Salgado, B. (2022). Vaccines platforms and COVID-19: what you need to know. Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s40794-022-00176-4>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (17 noviembre de 2020). Preguntas y respuestas sobre regulación de medicamentos de terapia avanzada. Sitio web de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/preg-resp_ta/
4. Aguiar, R. (24 de junio 2022). Así es la vida de Lionel Messi: edad, familia, datos, cronología de títulos, logros y más. CNN. Recuperado en febrero de 2023 de <https://cnnespanol.cnn.com/2022/06/24/slug-vida-lionel-messi-datos-edad-familia-titulos-cronologia/>
5. Avecilla, S. T. (2019). Coagulation Factor Products. Transfusion Medicine and Hemostasis, 251-260. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813726-0.00041-6>
6. British Pharmacopoeia. (2020) Vaccines for Human Use, Ph. Eur. monograph 0153. Immunological Products
7. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). (25 de Enero de 2001). Note for guidance on plasma-derived medicinal products. Obtenido de CPMP/BWP/269/95 rev. 3: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-plasma-derived-medicinal-products_en.pdf
8. Dao, L. N., Lippe, B., Laird, M., & Beierle, I. (2019). Human Growth Hormone. Pharmaceutical Biotechnology, 437-449. https://doi.org/10.1007/978-3-030-00710-2_20
9. EuropaBio. (2011). Guide to Biological Medicines, a focus on Biosimilar Medicines.
10. European Medicines Agency (EMA). (20 febrero 2023). Advanced therapy medicinal products: Overview. Official website of European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
11. European Patients' Academy (EUPATI). (29 de septiembre de 2015). Comités de la EMA: Comité de Terapias Avanzadas (CAT). Página web de EUPATI Toolbox. <https://toolbox.eupati.eu/resources/comites-de-la-ema-comite-de-terapias-avanzadas-cat/?lang=es> Global Change Data Lab. (6 de Febrero de 2023). Our World in Data. Obtenido de Coronavirus (COVID-19) Vaccinations: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
12. Ibarz, M. (2019). Introducción: conceptos básicos y generalidades. Curso de Regulación Sanitaria de Productos Biológicos y Biotecnológicos - edición 2019. Campus de Salud Pública. OPS.
13. Instituto Nacional del Cáncer. (2019). Anticuerpos monoclonales. Diccionario de cáncer del NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/anticuerpo-monoclonal>

14. Malgor, L. A., Valsecia, M. E. (2003). Farmacología clínica de la hormona eritropoyetina. Farmacología de la hematopoyesis: capítulo 1. En Farmacología Médica. (Vol. 4). https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap1_eritro.pdf
15. Molitch, M. E. (2018). Introducción a la endocrinología: eje hipotálamo-hipófisis. En Goodman & Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica (pág. 771). Ciudad de México: McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC.
16. National Cancer Institute. (20 de enero de 2022). Can mRNA Vaccines Help Treat Cancer?. Official website of the United States government. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/mrna-vaccines-to-treat-cancer>
17. Novaretti, M. C. Z., & Dinardo, C. L. (2011). Immunoglobulin. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 33(5), 377-382. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20110102>
18. Office of Infectious Disease and HIV/AIDS Policy (OIDP). (6 mayo 2022). Las vacunas lo protegen. HHS.gov. <https://www.hhs.gov/es/immunization/basics/work/prevention/index.html>
19. Romito, A., Cobellis, G. (2015). Pluripotent Stem Cells: Current Understanding and Future Directions. Stem Cells International. Vol. 2016, Article ID 9451492. doi: 10.1155/2016/9451492.
20. Sam, T., & de Leeuw, R. (2019). Follicle-Stimulating Hormone. Pharmaceutical Biotechnology, 429-435. https://doi.org/10.1007/978-3-030-00710-2_19
21. Zuercher, A. W., Berger, M., Bolli, R., Vonarburg, C., Spycher, M., Shebl, A., Spirig, R., Kempf, C., Käsermann, F., & Miescher, S. (2019). Plasma-Derived Immunoglobulins. Nijkamp and Parnham's Principles of Immunopharmacology, 327-368. https://doi.org/10.1007/978-3-030-10811-3_20

Tiempos para iniciar ensayos clínicos en El Salvador

**Paso
1**

DNM

Revisión de ensayo clínico
15 a 20 días hábiles



**Paso
2**

CNEIS

Revisión de ensayo clínico
22 a 25 días hábiles



**Paso
3**

DNM

Permiso especial de importación
24 a 72 horas hábiles



**Paso
4**

DNM

Verificación del producto en el centro
de investigación
5 días hábiles



Inicia reclutamiento de los participantes

Para más información escribir al correo
ensayos.clinicos@medicamentos.gob.sv



