

# Boletín



Trabajando por la mejora regulatoria continua

Año 2 • Edición 11

## Guía de Farmacovigilancia: de la teoría a la práctica



Considerando la importancia que conlleva el tema de la Farmacovigilancia (FV), la Asociación Mexicana de Profesionales en Regulación Sanitaria (AMEPRES) realizó el curso *Guías de FV: de la teoría a la práctica* en las instalaciones de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), con la participación de diversos ponentes expertos en la materia.

Se contó con la participación de la Dra. Hilda Durán Álvarez, Coordinadora de Planes de Manejo de Riesgos, de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), quien presentó la ponencia *Guía de Planes de Manejo de Riesgos* e inició con la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los criterios de categorización actualmente aplicables por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)?

Explicó que el Plan de Manejo de Riesgos (PMR) es el documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o las vacunas y describe las medidas para monitorizar, prevenir y minimizar. Tiene como finalidad:

- Especificar lo que se sabe y lo que no sobre la seguridad de un medicamento en el momento de sumisión (especificaciones de seguridad).
- Caracterizar extensamente los riesgos de seguridad posterior a la autorización (Plan de FV).
- Cuando sea necesario, definir las medidas adecuadas para reducir al mínimo los riesgos conocidos para los pacientes y monitorizar el éxito de esas medidas (Plan de Minimización de Riesgos y Evaluación de la eficacia).

Informó que los medicamentos categoría I son los genéricos, incluyendo al de referencia. En la categoría II están los medicamentos o las vacunas con registro sanitario o reconocimiento emitido por una autoridad regulatoria reconocida por la COFEPRIS.

Agregó que en la categoría II:

- Existe una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio-riesgo.
- Que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración.

- Ya se conozca su perfil de seguridad en otras condiciones y que hayan sufrido modificaciones que impacten su seguridad.
- Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos y medicamentos huérfanos.

La categoría III se refiere a los medicamentos o las vacunas sin registro sanitario o reconocimiento emitido por una autoridad regulatoria reconocida por la COFEPRIS. “Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos y medicamentos huérfanos. Exista evidencia de un riesgo a nivel nacional o internacional que potencialmente pueda superar al beneficio”.

Pero, ¿qué debe contener un PMR según la categoría?

<p>Descripción del producto.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Denominación distintiva.</li> <li>• Denominación genérica.</li> <li>• Forma farmacéutica y formulación.</li> <li>• Indicaciones terapéuticas.</li> </ul> <p>Especificaciones de seguridad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad.</li> <li>• Información de seguridad post-comercialización disponible.</li> <li>• Otra información de seguridad (usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación).</li> <li>• Resumen de los problemas de seguridad.</li> <li>• Listados de riesgos importantes.</li> <li>• Alertas internacionales.</li> </ul> <p>Plan de FV. Actividades de Rutina Plan de minimización de riesgos. Actividades de Rutina</p>
---

**Tabla 1. Categoría I.**

<p>Plan de FV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividades adicionales (no incluye estudios clínicos).</li> </ul> <p>Plan de minimización de riesgos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividades adicionales.</li> </ul>
--

**Tabla 2. Categoría II.**

<p>Plan de FV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividades adicionales (puede incluir estudios de FV o clínicos).</li> </ul> <p>Plan de minimización de riesgos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividades adicionales.</li> </ul>
---

**Tabla 3. Categoría III.**

Destacó que un PMR debe someterse cuando se trate de:

- Nuevo registro sanitario.
- Prórroga de registro sanitario.
- Prórroga de registro sanitario por un asunto de seguridad.
- Medicamentos huérfanos.
- A solicitud de la ARN por un asunto de seguridad.
- Titular identificó un asunto de seguridad.
- Cambios en el esquema terapéutico y/o vía de administración.

Informó que los riesgos deben ser contextualizados para ser evaluados:

- La frecuencia, gravedad, severidad, mecanismo de producción, población o factores de riesgo e impacto individual y poblacional influyen fuertemente al valorar un riesgo y en el balance beneficio-riesgo de un producto.
- No es lo mismo un producto que causa infarto en 0.001% de la población afectada a aquél que lo provoca en 10% de la población.
- Riesgo grave que recupera sin dejar secuelas en 95% de los casos vs. riesgo grave que deja una discapacidad permanente en 20% de los afectados.
- Riesgo que afecta a la población con una característica genética específica vs. riesgo que afecta a 30% de la población expuesta.

Señaló que en términos generales, todo PMR deberá contener los siguientes elementos:

- Escrito de sometimiento.
- Descripción del producto.
- Especificaciones de seguridad.
- Plan de FV.
- Plan de minimización de riesgos.

El escrito de sometimiento es la carta que deberá contener la siguiente información:

- Antecedente regulatorio: bajo qué numeral de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la FV se está sometiendo el PMR (numeral 8.4.1).
- Indicar si el producto solicitará reunión ante el CMN.

- Denominación genérica del medicamento o vacuna.
- Denominación distintiva del medicamento o vacuna.
- Forma farmacéutica.
- Presentaciones.
- Indicación solicitada.
- Número de registro (si aplica).
- Fracción del medicamento.
- Categoría del PMR del producto, fundamento y justificación con que se establece dicha categoría (numeral correspondiente de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la FV).
- Tipo, título y versión de la actividad de FV adicional propuesta (si es que corresponde).
- Código de PMR (si aplica) y número de revisión correspondiente.
- Formato en que se somete el trámite (CD/USB).
- Listado de los archivos electrónicos que integran el trámite.
- Datos y firma del responsable de FV.



### Investigación en humanos

La siguiente presentación la realizó la Dra. Matiana Ramírez Aguilar, Directora Ejecutiva de Evidencia de Riesgos, y se tituló *Estudios en Investigación en Salud en Humanos*. Indicó que la investigación, sobre todo la que involucra a seres humanos, está asociada a circunstancias de riesgo y peligro, en particular cuando se han conocido los abusos que afectan los derechos más elementales de las personas, como es el caso de la vida y la integridad. “Es necesario cumplir a cabalidad lo que indica la NOM-220, en cuanto a presentar una carta de consentimiento, siempre actuar con ética para brindar un trato digno, cuidar y respetar los derechos de las personas incluidas en el protocolo de seguridad”.

Indicó que el Modelo de Bradford-Hill propone nueve criterios de causalidad para la epidemiología:

1. *Fuerza* (de asociación). Cuanto mayor sea la magnitud de la asociación (es decir, más se aleje de un valor nulo), mayor será la posibilidad de que la asociación sea causal.

2. *Consistencia* (con los resultados de otros estudios). Existencia de resultados similares en otros estudios realizados en diferentes poblaciones.
3. *Especificidad*.
4. *Temporalidad*. La causa tiene que preceder al efecto. Aunque parezca obvio, en ocasiones no es tan fácil de establecer, especialmente en estudios de casos y controles (de aquí la importancia de determinar apropiadamente el día índice).
5. *Gradiente biológico* (dosis-respuesta). El riesgo aumenta con una exposición más intensa (sólo válido para efectos dosis-dependiente).
6. *Plausibilidad*. Existencia de algún mecanismo biológico que explique la relación causal.
7. *Coherencia*. Existencia de algún mecanismo biológico que explique la relación causal.
8. *Evidencia experimental*.
9. *Analogía*.

También habló de la validez: “La validez de la estimulación se relaciona inversamente con la presencia de errores sistemáticos, como es el caso de sesgos y errores de confusión. De forma muy general, los sesgos se clasifican en dos tipos: de selección y de información”.

Ahondó que los sesgos de *selección* ocurren cuando el procedimiento empleado para obtener los grupos de comparación introduce diferencias entre ambos que distorsionan la medida de asociación; mientras que los de *información* aparecen cuando las diferencias entre los grupos de comparación son debidas a los procedimientos de observación u obtención de la información.

“Debido a que un defecto de información lleva a clasificar erróneamente a los sujetos, es frecuente hablar de errores de *clasificación*, de los cuales hay dos tipos:

- *Los no diferenciales*. Cuando la exposición no influye en la clasificación de la enfermedad en el caso de un estudio de cohorte, o cuando la enfermedad no influye en la clasificación de la exposición, en un estudio de caso y controles.
- *Diferenciales*. Cuando lo anterior sí ocurre, por ejemplo, en los estudios de caso y controles se hace más énfasis en la obtención de los datos sobre exposiciones previas en los casos que en los controles”.

La Dra. Ramírez Aguilar refirió que habitualmente no es posible trabajar con la población entera de individuos a la que se desearía aplicar los resultados de una investigación, lo normal es trabajar con una pequeña fracción de dicha población, es decir, con una muestra. “De acuerdo a la forma en la que se dispongan los individuos que integran las muestras, se obtienen los diferentes tipos de estudios o diseños”.

Y afirmó: “Trabajar con muestras no tiene porqué ser un grave problema, pero hay que pagar un precio: el *error de muestreo*, el cual depende de la influencia del azar (también se llama *error aleatorio*) y en términos prácticos se traduce en la imprecisión de las estimaciones. Cuánto más pequeña es la muestra, mayor es la posibilidad de que el azar explique el resultado, mayor es el posible error de muestreo y, en consecuencia, la imprecisión”.

Otro factor que influye en la precisión es la variabilidad del parámetro que se está midiendo: *mayor variabilidad, mayor posibilidad de que el azar influya, mayor imprecisión*. La precisión de las estimaciones, por tanto, en la manera que se tiene de cuantificar el posible error debido al azar.

Enlistó los principales usos de la investigación clínica y epidemiológica en la salud pública:

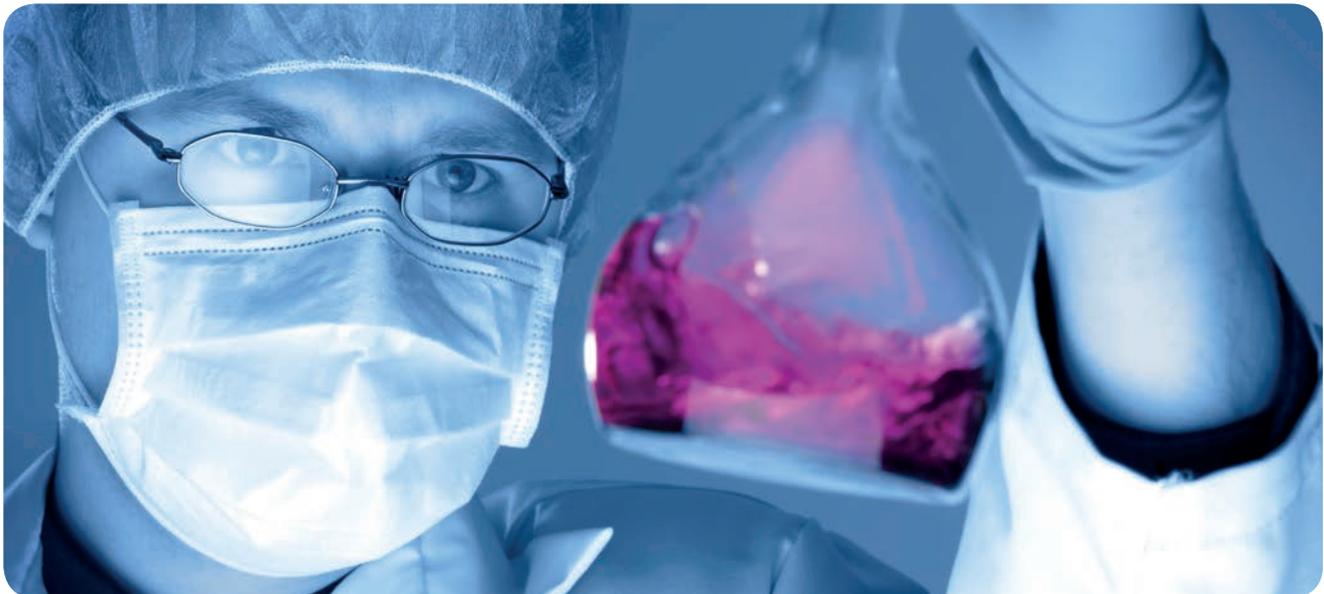
- Identificación de la historia natural de la enfermedad.
- Descripción de la distribución, frecuencia y tendencia de las enfermedades en las poblaciones.
- Identificación de la etiología y los factores de riesgo para la aparición y el desarrollo de las enfermedades.
- Investigación de mecanismos de transmisión y cadena causal de la enfermedad.
- Evaluación de seguridad, eficacia y efectividad de las intervenciones terapéuticas y la tecnología médica.
- Evaluación del diseño y la ejecución de los programas y servicios de salud.
- Identificación de la magnitud y las tendencias de las necesidades en salud de la población.
- Identificación de la vulnerabilidad y las formas de control de los problemas de salud.

La Dra. Ramírez Aguilar mostró la tipología de la investigación, con ejemplos y fenómenos a estudiar:

Nivel de análisis	Objeto de análisis	
	Condiciones Investigación biomédica	Respuestas Investigación clínica
Individual y subindividual	Procesos biológicos básicos, estructura y función del cuerpo humano, mecanismos patológicos.	Eficacia de procedimientos preventivos diagnósticos y terapéuticos, historia natural de la enfermedad
	<b>Investigación epidemiológica</b>	<b>Investigación en sistemas de salud</b>
Poblacional	Frecuencia, distribución y determinantes de las necesidades de la salud.	Efectividad, calidad, costos de los servicios, desarrollo y distribución de recursos para la atención.

Además, mencionó los tipos de estudios en investigación en salud:

Analíticos	Observacionales	Experimentales
		Cohorte
	Híbridos (anidados)	Ensayo de campo
	Casos y controles	Ensayo comunitario
Descriptivos	Transversal	
	Serie de casos	
	Ecológico	



Mencionó que la capacidad relativa de los diferentes tipos de estudios para “demostrar” causalidad es *grande* en los ensayos aleatorizados controlados, *moderada* en los estudios de cohorte y de casos y controles, y *débil* en los estudios transversales y ecológicos.

Habló también sobre las ventajas y desventajas de los diferentes tipos de estudios:

Tipo de estudio	Ventaja	Desventaja
Transversales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficientes para demostrar la prevalencia de enfermedades o eventos en la población.</li> <li>- Se pueden estudiar varias exposiciones.</li> <li>- Relativamente de menor costo y se pueden realizar en corto tiempo.</li> <li>- Se puede estimar la prevalencia del evento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problemas para definir y medir la exposición.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sesgos de selección.</li> </ul> </li> <li>- Sesgos por los casos prevalentes.</li> <li>- La relación causa-efecto no siempre es verificable.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrerrepresentación de enfermos con tiempos prolongados de vida o con manifestaciones con mejor curso clínico.</li> </ul> </li> <li>- Se puede presentar causalidad débil.</li> </ul>
De casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficientes para el estudio de enfermedades raras.</li> <li>- Eficientes para estudiar enfermedades con periodos de latencia o inducción prolongados.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se pueden estudiar varias exposiciones simultáneamente.</li> </ul> </li> <li>- En comparación con los estudios de cohorte, son menos costosos y se pueden realizar en menor tiempo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se pueden estimar de manera directa medidas de incidencia verdadera.</li> <li>- Susceptibles de sesgos de selección.</li> <li>- Se pueden presentar casualidad reversa.</li> <li>- Problemas para definir la población en fuente de los casos.</li> <li>- Problemas para medir adecuadamente la exposición.</li> </ul>
De cohorte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Son los más cercanos a los experimentales.</li> <li>- La relación causa-efecto es verificable.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se pueden estudiar varios eventos.</li> </ul> </li> <li>- Se pueden estimar medidas de incidencia.</li> <li>- Eficientes para evaluar exposiciones poco frecuentes.</li> <li>- Bajo riesgo de sesgo de selección (estudio prospectivo).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuando se trata de eventos poco frecuentes, la complejidad y el costo puede aumentar considerablemente, ya que se requiere estudiar y hacer seguimiento de un número grande de participantes.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Son estudios difíciles de realizar.</li> </ul> </li> <li>- Hay pérdidas de seguimiento (los participantes pueden dejar el estudio antes de que éste termine).</li> </ul>

## Informe de FV

El LF. Rogelio Ríos Quintana, Verificador Especializado “D”, expuso *Informe de FV. Norma 220-SSA1-2016. Instalación y Operación de la FV*. Dio a conocer que con base en el Art. 376 de la Ley General de Salud: “Todos los medicamentos requieren registro sanitario. Dicha autorización sólo podrá ser otorgada por la Secretaría de Salud, tendrá una vigencia de cinco años y podrá prorrogarse por plazos iguales, a solicitud del interesado. Si el interesado no solicitara la prórroga dentro del plazo establecido se procederá a cancelar o revocar el registro correspondiente”.

Los requisitos para la prórroga de registro son:

- Comprobante de pago de derechos.
- Copia del registro sanitario del medicamento.
- Etiquetas en uso, instructivo e información para prescribir.
- Informe de FV.
- Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

Como parte del Informe de FV, se debe agregar: el informe de seguridad en México (si aplica), reporte periódico de seguridad (cuando aplique) y reporte de seguridad en estudio clínico (cuando aplique).

## Lineamientos

La Q. Elsa Badillo, de la AMEPRES, presentó los lineamientos del Informe de FV. Con base en la norma: “Para la solicitud de prórroga, el titular del registro sanitario o su representante legal deberá solicitar el Informe de FV, con base en la resolución de la información de seguridad presentada al CNFV, de 240 a 360 días naturales previos al vencimiento de su registro sanitario. Para trámites asociados a modificaciones que den como resultado la prórroga del registro sanitario, se ajustará a lo dispuesto en el acuerdo por el que se dan a conocer los trámites que podrán solicitarse de manera conjunta con la prórroga de registro sanitario, así como los requisitos para tal efecto, emitidos y publicados por la autoridad sanitaria, y el titular del registro sanitario o su representante legal deberá solicitar el Informe de FV al CNFV y anexar al *dossier* la solicitud hecha al CNFV del Informe de FV”.

### Reporte Periódico de Seguridad

La siguiente exposición la realizó el QFB. Raymundo Castillo del Valle, de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos, de la COFEPRIS, quien comentó que el Reporte Periódico de Seguridad (RPS) es el documento que provee una evaluación del balance beneficio-riesgo de un medicamento/vacuna y que es sometido por el titular de registro sanitario o su representante legal en México al CNFV, en periodos definidos posterior a la autorización del registro sanitario o comercialización del producto.

Hizo énfasis en que si no se cumplen los lineamientos, periodos y tiempos establecidos en la guía correspondiente, la autoridad regulatoria tiene la facultad de prevenir y establecer las medidas necesarias para el cumplimiento de los mismos.



Señaló que se puede someter un RPS al CNFV mediante un Escrito libre a través del Centro Integral de Servicios, de la siguiente manera:

- Asunto.
- Denominación distintiva.
- Denominación genérica o nombre genérico.
- Forma farmacéutica.
- Número de registro sanitario con fracción.
- Números de RPS y de revisión correspondiente.
- Periodo que comprende el RPS (dd/mm/aaaa).
- Si ha tenido formato previo de no comercialización.
- Especificar el formato electrónico en que se somete el RPS.
- Enlistar el nombre de los archivos electrónicos que integran el RPS.

El titular de registro sanitario en México a través del Responsable de Unidad de FV deberá presentar los RPS en formato electrónico y contener los 24 apartados establecidos.

Para finalizar, el QFB. Castillo del Valle comentó que respecto a la notificación electrónica en formato E2B:

- ✓ El registro como usuario deberá realizarse de manera personal. No es responsabilidad del CNFV.
- ✓ Es importante utilizar los navegadores en el orden sugerido.
- ✓ El grado mínimo de calidad de la información de la notificación, será grado cero.
- ✓ Se deberá realizar la codificación de la manifestación clínica reportada en la notificación, utilizando la terminología de MedDRA vigente. 



APE Editorial, S.A. de C.V. Patricio Sanz 1582, Col. Del Valle, C.P. 03100, México, D.F. Tel: 5634 • 9472

Directora general: Acacia Tejedo; Coordinación Editorial: Carolina Tovar; Corrección de estilo: Marisol Toriz; Diseño: Rocío Becerra;

Imágenes: de stock.