

Vigilancia posterior a la autorización de productos médicos durante una emergencia pandémica

Finalidad y contexto

Este documento tiene por objeto proporcionar orientaciones y recomendaciones que sirvan de apoyo para la toma de decisiones regulatorias en materia de farmacovigilancia, tecnovigilancia y hemovigilancia, en el marco de la pandemia en la región de las Américas. Asimismo, y dada la importancia que adquiere en el contexto de la pandemia el fortalecimiento de la detección, prevención y respuesta a productos médicos no registrados, subestándar o falsificados (SF), aborda aspectos clave para este fin. El presente documento está destinado tanto a las autoridades regulatorias nacionales (ARN) como a otros actores (programas ampliados de inmunizaciones, programas de enfermedades o de salud pública, profesionales de los servicios de salud, etcétera) vinculados a la regulación, selección, indicación y utilización de las tecnologías de salud involucradas.

Aunque el documento aborda tanto los medicamentos (incluidas las vacunas) como los dispositivos médicos¹, los pasos previos y las condiciones de autorización de uso, así como de vigilancia posterior a la autorización, presentan aspectos diferenciales muy marcados en cada una de estas tecnologías de salud. Puesto que la vigilancia posterior a la autorización es una función regulatoria de la autoridad de salud, se presentan los enfoques comunes para los distintos tipos de tecnologías, así como elementos específicos de cada una.

Los componentes de vigilancia del mercado referidos a la importación o exportación, la distribución, el control de la promoción y la publicidad, el control de calidad y las inspecciones quedan fuera del alcance del presente documento, salvo en lo que atañe a los componentes principales anteriormente mencionados.

Desafíos para la farmacovigilancia, la tecnovigilancia y la hemovigilancia, así como para la prevención, detección y respuesta frente a productos médicos no regulados, subestándar y falsificados en el contexto de la pandemia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el 11 de marzo del 2020 la pandemia de COVID-19 causada por el virus denominado “SARS-CoV-2” [1]. Ante la necesidad de adoptar decisiones oportunas y efectivas para el manejo de la pandemia, las ARN deben elaborar las estrategias que permitan reducir, en la medida de lo posible, el tiempo que media entre la aparición de la nueva enfermedad y el acceso a un tratamiento o vacuna específicos, asegurando a la vez su eficacia, seguridad y calidad [2, 3]. Estas estrategias también deberán contemplar los dispositivos médicos, con el fin de asegurar su desempeño bajo niveles de seguridad y calidad comprobables. Por ello, es necesaria la revisión de los requisitos regulatorios y los mecanismos de vigilancia posterior cuando se emiten autorizaciones de uso en un contexto de pandemia [4].

Una situación que se da con cierta frecuencia en estas situaciones es la autorización de uso en emergencia (AUE) que permite, ante la declaración de una situación de emergencia como una pandemia, el uso de un medicamento o dispositivo médico que no posee autorización de uso; o bien el uso de cualquiera de estas tecnologías para una indicación distinta a la autorizada por mecanismos regulares [5]. La situación o condición que motiva la AUE debe ser de alto impacto en salud pública, es válida únicamente durante el período de emergencia, y debe cumplir criterios específicos en el marco de la inexistencia de otras alternativas de tratamiento [4]. Al respecto, la OMS ha diseñado tres grupos de procedimientos de emergencia con requisitos especiales, uno para evaluar productos farmacéuticos, otro específicamente para vacunas y un tercero para los dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* (DMDIV) [6]. Por otro lado, existen diversos ejemplos, tanto en medicamentos como en dispositivos médicos, que ilustran este tema [7, 8].

Cuando se trate de autorizaciones temporales de utilización para grupos de pacientes, el laboratorio farmacéutico o promotor del ensayo deberá comprometerse a informar lo antes posible a la ARN, de conformidad con la normativa de vigilancia posterior a la autorización local, toda información relativa a la seguridad del producto

¹ En el presente texto se hace uso de la definición habitual de medicamento que incluye las vacunas y se utilizará el término “productos médicos” para abarcar además de los medicamentos, a los dispositivos médicos.

farmacéutico que pudiera ser relevante para la autorización del uso compasivo. El uso compasivo con tratamientos experimentales o productos farmacéuticos que no han sido aprobados puede dar lugar a que surjan reacciones adversas graves desconocidas [9, 10], que deben ponerse en conocimiento de la ARN para realizar un monitoreo permanente de la relación riesgo-beneficio e implementar acciones acordes a esta evaluación.

Debido a las condiciones mencionadas, la fase posterior a la autorización adquiere una dimensión aún más relevante para proteger a los usuarios y a los profesionales de la salud. **Por ello, la incorporación durante la emergencia pandémica de nuevos medicamentos, dispositivos médicos, nuevos usos de medicamentos ya autorizados, así como el uso compasivo o expandido en grupos de pacientes deberán incluir un plan de vigilancia posterior a la autorización que permita prevenir y detectar los eventos e incidentes relacionados con estos productos y responder a ellos de manera adecuada y oportuna.** Se podrán requerir, asimismo, acciones complementarias para la minimización de riesgos, que pueden incluir cambios en los requisitos legales para la prescripción o dispensación de los medicamentos, modificaciones de las condiciones de uso descritas en las fichas técnicas o la implementación de medidas adicionales para desincentivar el uso de medicamentos en indicaciones de eficacia no probada y no autorizada. En el cuadro 1 se recogen los desafíos específicos por tipo de tecnología sanitaria.

Cuadro 1. Situaciones con desafíos específicos para la vigilancia

Productos Farmacéuticos

- En la emergencia, los estudios clínicos para nuevos productos suelen ser metodológicamente diversos. Evaluación limitada de la seguridad.
- Vigilancia de un nuevo producto en investigación bajo ensayos clínicos.
- Reposicionamiento terapéutico de un producto farmacéutico previamente registrado en el que se desea evaluar una indicación distinta a la que motivó su autorización [4]
- Producto farmacéutico no registrado que requiera una autorización de uso en condiciones especiales.

Vacunas

- Los estudios clínicos, con motivo de la emergencia, suelen ser acelerados y con el mínimo de sujetos participantes. Evaluación limitada de la seguridad.
- Coordinación Regional y entre la ARN y el programa nacional de inmunizaciones (ver detalles sobre el punto en guías específicas para este tipo de contexto [11]).
- Formulación de planes de distribución y uso de las nuevas vacunas.
- Ajuste del sistema de vigilancia pasiva y la planificación de estudios observacionales.
- Condiciones particulares y potenciales riesgos asociados, como la administración de la vacuna en grupos vulnerables o la potencial interferencia con otro esquema de vacunación en curso.

Sangre

- La vigilancia de eventos asociados con la sangre, con el plasma o las células puede tener diferente organización y estructura, en un sistema de hemovigilancia, en comparación a los hemoderivados (p. ej.: inmunoglobulina), habitualmente alineados bajo la Farmacovigilancia [12].
- El uso de por ejemplo sangre o plasma de convalecientes en situaciones de eficacia no comprobada (que hará necesario contar o establecer un sistema de vigilancia y notificación específica para conocer los riesgos asociados a su uso).
- Evaluación de indicadores sobre la efectividad general de las medidas adoptadas en los servicios de donación y transfusión en el marco de la pandemia [12, 13, 14].

Dispositivos médicos

- Escasez a nivel nacional o regional de productos, tanto aquellos que se desarrollan aceleradamente, por ejemplo, los DMDIV, las plataformas para su análisis y el material de laboratorio pertinente; como aquellos que ya cuentan con autorización de uso emitida por la ARN.
- Necesidad de asegurar que estos dispositivos cuenten con las especificaciones técnicas mínimas para la atención segura de los pacientes. Comprobación de conformidad con las normas que aseguren su calidad, seguridad y desempeño, tanto en los provenientes de proveedores internacionales, como de donaciones o iniciativas locales.
- Dispositivos médicos que cuentan con autorización de uso, para una indicación distinta a la originalmente aprobada por la ARN.
- Deficiencias en los sistemas de gestión de la calidad debido a que los fabricantes aumentan sus líneas de producción, implementan desarrollos con otros dispositivos médicos y surgen nuevas iniciativas de emprendimiento empresarial.
- Empresas pequeñas o que recién se inician en el rubro de la fabricación de dispositivos médicos por lo que cuentan con poca experiencia en el control de la calidad.

Si bien como parte de las eficiencias regulatorias se ha recomendado la implementación de la utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones (en inglés: regulatory reliance practices), en el caso de la vigilancia posterior a la autorización, debe tomarse en cuenta que las condiciones de comercialización deberán ceñirse a las recomendadas por las ARN cuyas decisiones se están utilizando, sin prescindir de las condiciones y plan de vigilancia posmercado. Por este procedimiento se reconoce la evaluación *basada en riesgos* realizada por una autoridad de confianza o referencia que se tendrá en cuenta para el plan de vigilancia para un producto determinado en una situación de emergencia [15].

Especialmente en el contexto de la pandemia, es también frecuente que surjan en los mercados de los países medicamentos o dispositivos médicos subestándar, falsificados o no registrados que deben ser objeto de vigilancia e intervención por parte de las ARN [16].

Nota: Por la necesidad que implica la toma de decisiones aceleradas se recomienda la constitución de un comité de emergencia regulatoria según se detalla en el documento: *Manejo de crisis durante epidemias: orientaciones generales dirigidas a las autoridades regulatorias nacionales para coordinar la respuesta de forma eficiente* [3]. Este comité favorecerá la coordinación de distintos actores y áreas regulatorias para ofrecer una respuesta eficiente. Se recomienda que se asignen responsabilidades para cada una de las áreas: para vigilancia de la seguridad de vacunas, para farmacovigilancia que podrá incluir también la coordinación con los responsables de hemovigilancia y para tecnovigilancia. Aunque no se cuente con profesionales para cada una de las áreas y sean incluso asumidas por la misma persona, se deberá realizar un análisis de situación y preparar estrategias específicas para cada una de ellas. El referente de fármaco o tecnovigilancia formará parte del grupo regulatorio de toma de decisiones, deseablemente el comité regulatorio de emergencia y favorecerá el intercambio de informaciones con autoridades sanitarias de otros países. Se deberá articular, igualmente, con los comités específicos locales o nacionales (p. ej. el comité de seguridad de vacunas), que apoyarán el análisis de evidencias sobre la seguridad de los productos, la conveniencia de mantenerlos o no en el mercado y los respectivos protocolos de manejo. Durante el período pandémico será muy importante que cada ARN reúna toda la información relevante sobre la COVID-19 en un único sitio de su página web [17].

Farmacovigilancia, tecnovigilancia y hemovigilancia en el marco de la pandemia y después de la pandemia

En la gestión de las actividades de farmacovigilancia y tecnovigilancia durante la pandemia se debe considerar, como en cualquier crisis, la elaboración de planes con asignación de estrategias y priorización de acciones, tanto de vigilancia en sí, combinando procedimientos pasivos y activos como de manejo de contingencias, recursos, roles y responsabilidades, personal, mecanismos de monitoreo, retroalimentación, corrección de acciones e identificación de grupos de riesgo o vulnerables. La identificación de acciones de gestión debe tener en cuenta los escenarios regulatorios anteriormente descritos en este documento y el manejo de los riesgos (medidas de prevención, evaluación, y mitigación) asociados a los productos médicos que se propone autorizar. Un marco teórico de acción para la planificación se puede consultar en el documento “Esperando lo peor. Prevención, previsión y gestión de crisis relacionadas con medicamentos y otros tipos de crisis en la atención sanitaria” [18].

La notificación espontánea es un componente esencial y más desarrollado en los países para vigilar los eventos y habitualmente resulta menos costosa o complicada y más rápida de implementar que las estrategias activas, ya sea para medicamentos o dispositivos médicos, incluso en ámbitos con menor desarrollo regulatorio [19].

En función de la emergencia, los sistemas de notificación espontánea se pueden reorientar, implementando estrategias de estimulación de la notificación, para captar especialmente eventos centinelas de aquellos medicamentos o dispositivos vinculados a la pandemia [20] ya sea recientemente autorizados o con nuevas indicaciones de uso. Se deben fortalecer los mecanismos operativos, así como la concientización de los actores sobre la importancia de informar a la autoridad sanitaria. Esta aproximación permitirá identificar potenciales señales o alertas, según el caso, respecto de problemas relacionados con la utilización que requieren ser investigados. Se deberá prestar especial atención al monitoreo de la seguridad en poblaciones especiales, como niños, mujeres embarazadas y adultos mayores, especialmente aquellos con comorbilidades.

Como una de las acciones claves en el contexto de la pandemia la ARN deberá evaluar la calidad y nivel de evidencia disponible para la toma de decisiones [21]. En este contexto existen algunas recomendaciones que podrían ser de utilidad para diferentes escenarios [9]. Esta evaluación de información, proveniente de distintas fuentes (ensayos clínicos, Informes Periódicos de Seguridad (IPS), otras agencias, alertas internacionales, sistemas de vigilancia del país, entre otros) será necesaria tanto para nuevos productos como para reposicionados, pues una nueva indicación puede estar relacionada con la aparición de distinto tipo, frecuencia o gravedad de eventos. Por ello, se debe asimismo contar con los mecanismos, atribuciones y roles definidos en el plan para proceder con las medidas regulatorias necesarias, incluso la suspensión o cancelación de la autorización de uso de un medicamento o dispositivo médico, en caso de que nuevas informaciones y la reevaluación del perfil riesgo/beneficio así lo requieran para proteger la salud de la población.

En el contexto de la pandemia deberán priorizarse actividades en el marco del plan de fármaco o tecnovigilancia: en función de las capacidades se pueden flexibilizar los requisitos regulatorios para productos farmacéuticos, vacunas y dispositivos médicos vinculados a la pandemia, para planificar las acciones con las nuevas exigencias derivadas de la urgencia. Por ejemplo, requerir la presentación de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) simplificados para productos farmacéuticos o vacunas a fin de agilizar su entrega, con base en la evaluación de riesgos [22]; modificar las frecuencias/fechas de envío de informes, priorizar en base a la evaluación de riesgos las inspecciones, y de este modo posponer o sustituir las inspecciones presenciales no esenciales de farmacovigilancia y tecnovigilancia por evaluaciones remotas, como ha propuesto la ARN del Reino Unido².

En un contexto más amplio, la pandemia puede afectar la fármaco y tecnovigilancia de los productos médicos no relacionados con la pandemia misma, por lo que deberán preverse estrategias para la continuidad de estas actividades no pandémicas. Es posible que las autoridades deban coordinar con las compañías farmacéuticas la sostenibilidad de las actividades de mayor importancia en sus programas de minimización de riesgos no vinculados a la pandemia [20].

Deberá además prepararse una estrategia y designarse grupos de responsables en la comunicación de informaciones, actualizaciones, decisiones regulatorias, y, en general, el manejo de crisis; por ejemplo, cuando se introduzca una vacuna, deba retirarse un dispositivo médico o restringirse las indicaciones de uso de un producto farmacéutico.

Para el apoyo adicional a estas acciones existen bases y otras herramientas para la colaboración y la identificación de eventos adversos o alertas. Así, las grandes bases de datos multinacionales de notificaciones espontáneas presentan sensibilidad considerable para la detección de señales en comparación con las bases de datos de menor tamaño o de niveles nacionales [23]. Por ese motivo, entre las actividades que deberían priorizarse se encuentra el envío de datos al Centro Colaborador de Uppsala (Uppsala Monitoring Center - UMC), de manera que los mismos puedan ser integrados rápidamente en Vigibase, y analizados por cualquier país miembro del programa (o al menos la consolidación de datos según el sistema con el que el país cuente y su intercambio a nivel regional).

Particularmente en el campo de los dispositivos, existen experiencias de intercambio colaborativo y búsqueda de soluciones a desafíos regulatorios entre las diferentes ARN de la región e incluso el desarrollo de sinergias para la consolidación de notificaciones como el Programa de Intercambio de Reportes de Dispositivos Médicos entre las autoridades regulatorias nacionales de la Región de las Américas (Programa REDMA) [24] que fue desarrollado para promover el intercambio de reportes de eventos o incidentes adversos entre las ARN de la Región de las Américas. Otros ejemplos de experiencias de intercambio son la Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA) [25] y la Red Regional de puntos focales Farmacovigilancia de las Américas [26].

Priorización de notificaciones y estrategias de vigilancia en el marco de la pandemia

Productos farmacéuticos

- **Priorización de notificaciones**

² MHRA announces a risk-based prioritisation of on-site Good Practice inspections during COVID-19. Disponible en: <https://www.insideeulifesciences.com/2020/03/25/mhra-announces-a-risk-based-prioritisation-of-on-site-good-practice-inspections-during-covid-19/> [Acceso el 19 de julio del 2020].

Para productos farmacéuticos, la autoridad sanitaria deberá monitorear y estimular la notificación de sospechas de reacciones adversas, con la consideración de priorizar el envío y análisis según el siguiente orden, adaptado de la referencia original [27]:

1. envío de notificaciones (ICSR, del inglés *individual case safety reports*) conteniendo reacciones adversas graves asociados con productos farmacéuticos utilizados para el tratamiento o prevención de la infección motivo de la pandemia (p. ej., COVID-19);
2. envío de ICSR graves relacionados con otros productos;
3. envío de ICSR nuevos, inesperados o no descritos;
4. envío de ICSR no graves asociados con productos farmacéuticos utilizados para el tratamiento o la prevención de la infección motivo de la pandemia (p. ej., COVID-19);
5. envío de ICSR no graves relacionados con otros productos.

- **Estrategias**

Debe establecerse en el marco de la pandemia una evaluación periódica, semanal o quincenal, de eventos recibidos y también manejados en otras bases de datos o por otras agencias a fin de realizar un análisis y ponderación de los potenciales riesgos.

A esto deben sumarse las notificaciones recibidas de los titulares de la autorización de comercialización (TAC) con los que, como ya se ha mencionado, debe mantenerse una coordinación apropiada y acordar el cumplimiento de estándares como el tiempo límite de notificación y la información mínima a comunicar, entre otros.

En la mencionada estrategia de notificación espontánea, el infra reporte y la ausencia de denominadores y de grupo control, entre otras limitaciones, impide establecer asociaciones causales, pero suele ser de utilidad para tomar decisiones locales, como por ejemplo generar notas en caso de uso inadecuado, o para la generación de señales que den lugar a investigaciones formales con posterioridad.

Otra alternativa para procurar incrementar en algo la especificidad y eficiencia es la notificación facilitada: por medio de ella se procurará focalizar los grupos de productos farmacéuticos y eventuales eventos relacionados con la pandemia, en los que se buscar especialmente recibir información utilizando el formato espontáneo de notificación, pero estableciendo sitios específicos y contactos, recordatorios o consultas sobre los eventos en forma periódica con puntos focales. Si se desarrolla en sitios centinela puede ser posible acceder a denominadores de exposición o tratamientos.

El desarrollo, planificación e implementación de estrategias de farmacovigilancia activa requiere un nivel mayor de recursos humanos y económicos. El monitoreo basado en cohortes (CEM) —del inglés *cohort event monitoring*— incorporando un diseño semejante a los estudios de cohortes, permite llegar a estimar incidencias de eventos si se establecen las condiciones metodológicas adecuadas [28] pero supone complejidades y desafíos que dependerán de la madurez de los sistemas regulatorios.

Nota: Deberá considerarse la posibilidad de una automedicación incrementada por parte de los pacientes, tanto de productos autorizados como no autorizados. Las sospechas de reacciones adversas que se registran en estas situaciones también deben ser notificadas. La documentación del uso fuera de indicaciones aprobadas puede eventualmente dar sustento a medidas como la restricción de la dispensación por parte de la Autoridad. El diccionario MedDRA permite codificar estas notificaciones utilizando términos como "uso fuera de la indicación", "producto terapéutico ineficaz para indicación no aprobada" y "producto terapéutico eficaz para indicación no aprobada". Además, se puede utilizar el apartado de observaciones para proporcionar más detalles sobre la indicación del tratamiento [29]. Por otra parte, la última versión actualizada del diccionario MedDRA (versión 23.0) incorpora nuevos términos relacionados con la COVID-19 como "Neumonía por COVID-19", "Sospecha de COVID-19" o "prueba para el virus de COVID-19 positiva", entre otros términos, que pueden contribuir a una mejor caracterización de la notificación [30].

Vacunas

La evaluación beneficio-riesgo de las vacunas, en particular, se deberá llevar a cabo de manera simultánea a su uso masivo; por lo tanto, se deben implementar mecanismos que permitan obtener información en tiempo real de su seguridad, efectividad e inmunogenicidad. La ARN deberá coordinarse con el programa ampliado de inmunizaciones, el Grupo Asesor Técnico Nacional de Inmunización (NITAG, por su sigla en inglés), los comités locales y las direcciones o entes que colaboran en la investigación de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI). El funcionamiento básico de la vigilancia pasiva podrá focalizarse para identificar potenciales eventos en base a las evidencias de los estudios preclínicos, clínicos, presentados por vacunas o plataformas similares, comportamiento de la enfermedad, tipo de vacuna o de adyuvantes utilizados. Adicionalmente tendrá en cuenta la identificación de notificaciones de errores programáticos que podrían tener mayor frecuencia, sobre todo en los inicios de la vacunación, así como de notificaciones agrupadas en áreas geográficas, edades o presencia de patologías de base. Más adelante en este documento se detallan los principales puntos a considerar en esta evaluación.

Se deberán considerar asimismo el enfoque de la vigilancia activa, por ejemplo, a través de un protocolo específico con una red de hospitales centinela para la evaluación de la potencial asociación de eventos adversos, y su magnitud, con la vacuna [22, 31, 32].

• Priorización de notificaciones

En el caso de vacunas, la autoridad sanitaria deberá igualmente monitorear y estimular la notificación no solo de ESAVI graves, sino también de:

1. eventos programáticos independientemente de su gravedad,
2. eventos que afecten a un grupo de personas,
3. aquellos relacionados geográficamente o que involucran a grupos vulnerables o específicos de personas,
4. eventos nuevos o no descritos,
5. eventos cuya frecuencia es anormalmente alta, o
6. vinculados a algún tratamiento concomitante
7. eventos adversos de especial interés (AESI, del inglés *adverse events of special interest*) priorizados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS.

Cuando se incorpora una nueva vacuna, siendo alto el número de individuos a los que se aplica, habrá muy probablemente una frecuencia relativamente elevada de errores programáticos y de eventos coincidentes de los que habrá que hacer un análisis rápido para implementar potenciales medidas correctivas o comunicar adecuadamente los hallazgos particularmente de manera de no generar falsas alarmas [33].

• Estrategias

La Coalición para las Innovaciones en Preparación ante Emergencias (CEPI, por su sigla en inglés) ha desarrollado como parte del proyecto SPEAC (Safety Platform for Emergency Vaccines) una evaluación de los eventos de especial interés (en inglés, AESI: Adverse Events of Special Interest) para vacunas contra la COVID-19 y se ha propuesto una lista de definiciones estructuradas [34]. Dichos AESI ya identificados sumados a los AESI emergentes deberán incluirse en el Plan de Gestión de Riesgos de la vacuna, incorporando el diseño de un estudio observacional prospectivo para la captura de los mencionados eventos, así como otras reacciones adversas graves asociadas con el proceso de vacunación. A modo de ejemplo, en las recomendaciones sobre planes de farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la vacuna pandémica de la gripe H1N1 se identificaron y propusieron una serie de AESI a ser considerados en los planes de vigilancia [35].

En las etapas previas al ingreso de la vacuna será necesario recabar la información sobre ESAVI potenciales, a partir de información de los ensayos clínicos, como sobre las frecuencias basales locales de estos eventos, y en particular si fueron identificados para otras vacunas. Será especialmente útil la identificación y análisis de los eventos adversos de especial interés (AESI) antes y después de la introducción de las vacunas contra la COVID-19 utilizando criterios de identificación (criterios de Brighton y otros) de los mismos, con el fin de permitir la estandarización y comparación, y considerarlos en el diseño de la estrategia de monitoreo. Se deberán tener en cuenta los eventos producidos por la misma enfermedad y también en las etapas de desarrollo de las vacunas. En caso de poseer las

tasas basales de estos eventos, se podrá comparar y evaluar un potencial incremento de estos con la introducción de la vacuna contra la COVID-19.

Como es habitual, el comité de evaluación de ESAVI y, en general, el programa ampliado de inmunizaciones (PAI) deberán intervenir en la dirección del desarrollo del plan y posterior implementación.

Por tanto, la identificación de los AESI dependerá de cada vacuna y aunque existe información limitada sobre los factores de riesgo de la COVID-19, la identificación de los eventos deberá tener en cuenta aquellos que se exacerban en poblaciones con edad avanzada, comorbilidad grave y polimedicación [36] u otros factores asociados a riesgo incrementado de complicaciones por la COVID-19.

Como parte de la estrategia de monitoreo de la seguridad, será también necesario y prioritario realizar evaluaciones periódicas (revisiones semanales o con la frecuencia requerida) de las notificaciones y novedades para identificar errores programáticos, potenciales ESAVI graves o señales o cualquier problema relacionado con la coadministración de otras vacunas o tratamientos.

La vigilancia pasiva de ESAVI constituye un pilar fundamental para identificar e investigar eventos en el contexto de introducción de una nueva vacuna, evaluar dichos eventos y proceder con acciones correctivas si caben o de comunicación. La identificación de eventos está particularmente relacionada con lo indicado bajo priorización de la notificación y la evaluación de antecedentes de las vacunas.

Las reacciones sistémicas locales y leves, como fiebre o hinchazón en el lugar de la inyección, suelen ser bastante frecuentes con la administración de vacunas inactivadas, pero suelen ser también autolimitadas. Estas reacciones pueden tener menos prioridad en una situación de pandemia y, en cualquier caso, la tasa de estas reacciones habitualmente se puede estimar de los estudios previos, y con estos datos evaluar desvíos en las frecuencias que tienen lugar localmente. Sin embargo, dadas las diferentes tecnologías de producción ya sea tradicionales, como la de virus inactivados, o más complejas como la de vectores virales y de ADN recombinante, éstas deberán tenerse presentes en la estrategia de vigilancia como un potencial elemento que determine la generación de ESAVI de importancia.

En el caso de vacunas, el desarrollo de mecanismos de monitoreo de la seguridad a través de estudios observacionales, como actividad complementaria a la farmacovigilancia pasiva, será de gran utilidad. Considerando la velocidad de cambio en la disponibilidad de evidencia que se ha observado con otras intervenciones, la priorización de desenlaces a evaluar en cualquier estudio observacional de seguridad y, en general, cualquier actividad de farmacovigilancia de vacunas deberá seguir las recomendaciones dadas por el Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS, por su sigla en inglés), por el Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico (SAGE, por su sigla en inglés) publicadas en la página web de la OMS y por los grupos técnicos de la OPS [37, 38].

Respecto de la seguridad y la identificación de eventos con alguna posibilidad de asociación con la vacuna resulta importante conocer si esta asociación es real y eventualmente la magnitud del riesgo. El tipo de estudio observacional puede tener variantes en su diseño (casos autocontrolados, casos y controles, etc.), de acuerdo con los tiempos, tipo de evento, etcétera.

Es importante armonizar la generación de datos de seguridad con el plan nacional de introducción de la nueva vacuna contra la COVID-19, por eso es fundamental el trabajo conjunto con el programa nacional de inmunización para la planeación de cualquier iniciativa y para la evaluación de las necesidades de información, investigación y el desarrollo y presentación de informes conjuntos.

La evaluación de la efectividad de las vacunas dependerá, entre otros elementos, de los datos del comportamiento epidemiológico y de la información de coberturas nacionales. Muchos países cuentan con sistemas nominales de vacunación con registro detallado de los productos administrados, lo que puede facilitar la realización de estudios (conociendo el componente de exposición).

A nivel regional, los esfuerzos de medición de efectividad de la vacuna que servirán para contribuir al balance riesgo beneficio de cualquier candidato estarán centrados en las capacidades de la Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza (REVELAC-i) [39]. Cualquier iniciativa nacional, por lo tanto, podrá canalizar más efectivamente los recursos disponibles en vinculación con esta iniciativa.

En Latinoamérica se han llevado a cabo estudios previos orientados al estudio de un evento específico mediante la utilización de series de casos auto controlados en el ámbito hospitalario [31, 40]. También, a partir de casos identificados en el hospital, se podrían plantear estudios de casos-controles hospitalarios o caso-población. Igualmente, se pueden llevar a cabo registros farmacoepidemiológicos prospectivos. Este tipo de registros pueden ser cohortes de sujetos expuestos a los medicamentos de interés “registros de medicamentos” o bien “registros de enfermos” centrados en la enfermedad y que incluyan datos de la totalidad de los tratamientos utilizados en la práctica clínica habitual. Estos últimos son preferibles pues permiten hacer comparaciones entre las posibles alternativas de tratamiento utilizados. La creación de registros requiere recursos humanos y económicos considerables en relación con las muestras discretas de pacientes que son capaces de reclutar y, si bien pueden recabar datos muy precisos o de gran interés (como los resultados centrados en el paciente), su potencial está limitado al estudio de los efectos más evidentes —de mayor magnitud o más frecuentes— [41]. Las alianzas con universidades, centros hospitalarios u otras entidades de investigación serán de gran utilidad en la implementación de estos estudios³.

Sangre

Los sistemas de hemovigilancia (HV) abarcan toda la cadena transfusional comenzando por la selección de los donantes, la extracción de sangre, las complicaciones de la donación, el procesamiento y análisis de los componentes sanguíneos y, finalmente, la transfusión y los eventos (reacciones) adversos e inesperados que pueden aparecer en los receptores, ya sean estos inmediatos o tardíos. Todo con el fin de investigar las causas y los resultados, y prevenir que ocurran de nuevo.

El sistema debe contar un procedimiento de HV, acorde con la legislación vigente en cada país, en el que se describan los procedimientos de detección, registro, notificación, manejo, estudio de las reacciones y eventos adversos graves relacionados con el proceso transfusional, desde el donante hasta el receptor o, en su defecto, hasta el destino final de cada componente y seguimiento de estos eventos.

- **Priorización de notificaciones**

Para la notificación de cualquier evento adverso de la donación o de la transfusión sanguínea debe considerarse la gravedad y el grado de imputabilidad. Es decir, el riesgo en la salud del donante o paciente y que tanto este evento se asocia con el proceso de donación o transfusión. Debe, además garantizarse la trazabilidad total del proceso incluyendo la de los componentes sanguíneos [16].

En el caso de donante de plasma de convaleciente, cualquier reacción adversa o evento grave como toxicidad por citrato, durante la donación por aféresis debe ser notificada acorde con el protocolo establecido para ello.

Para el receptor de plasma, la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) y la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO) son las dos causas principales de mortalidad relacionada con este tipo de transfusión, las cuales deben ser notificadas inmediatamente al médico tratante, al comité de transfusión y a la autoridad competente acorde con el protocolo establecido por el sistema de hemovigilancia. Así mismo, otras reacciones como fiebre, reacción alérgica y posibles exacerbaciones de los síntomas en algunos pacientes gravemente enfermos, deben también notificarse al sistema de hemovigilancia.

En ambos casos, eventos en el donante o en el receptor además de la intervención inmediata deben realizarse la investigación para determinar la posible causa de estas reacciones o eventos adversos.

La notificación de casos debe tener en cuenta: breve descripción del evento, la definición de caso, las fuentes de información serán la historia clínica, datos del servicio de transfusión y la ficha de notificación y las intervenciones posteriores resultado del análisis y que permitirán hacer las recomendaciones pertinentes y llevar un seguimiento del sistema.

Estas intervenciones deben realizarse tanto a nivel individual o institucional (atención del caso, análisis y presentación de notificaciones y seguimiento) como a nivel colectivo a través de auditorías transfusionales y revisiones por el comité transfusional y en algunos casos el comité de calidad. Finalmente, el seguimiento debe

³ Se podrá considerar la posibilidad de presentarse a concursos para la obtención de recursos económicos para la investigación.

hacerse con base en indicadores como número de eventos adversos en un período analizado considerando número transfusiones para el mismo período, entre otros [42].

- **Estrategias**

Todos los eventos deben recibir atención médica según se requiera, y además deben ser investigados por el médico tratante y servicio transfusional y notificados al comité transfusional institucional quien analizara y enviara la notificación a la autoridad regional y nacional. Los comités transfusionales, analizarán y tomarán las medidas necesarias para mitigar o prevenir una nueva aparición del evento.

Notificación inmediata: todos los casos de reacciones adversas severas que pongan en riesgo la vida del paciente o que puedan conducir a su muerte deben ser notificados de inmediato por el médico tratante al servicio transfusional y al comité transfusional para su investigación, seguimiento y notificación inmediata a la autoridad regional y nacional. Ejemplos TRALI y TACO, casos sospechosos de infecciones transmitidas por la transfusión.

Vigilancia pasiva: los casos moderados y leves pueden ser notificados en el informe rutinario que la autoridad sanitaria haya definido para ello y con una frecuencia al menos mensual [42].

Dispositivos médicos

- **Priorización de notificaciones**

Se deberán priorizar las notificaciones tanto de eventos como de incidentes asociados con el uso de los dispositivos médicos prioritarios en el contexto de la emergencia y que cumplan los siguientes criterios [43, 44]:

1. Un evento que conduce a la muerte de un paciente, usuario u otra persona que se vea implicada directa o indirectamente.
2. Un evento que conduce al daño o deterioro serio de la salud de un paciente, usuario u otra persona que se vea implicada directa o indirectamente (por ejemplo, hospitalización o prolongación de ésta, intervención médico - quirúrgica, daño de una función o estructura corporal, entre otras).
3. Un evento en el que no se produjo la muerte o daño serio de un paciente, usuario u otra persona que se vea implicada directa o indirectamente, pero podría producirse si el evento es recurrente.
4. Un evento debido a una decisión médica o acción tomada, o no tomada, mediante la interpretación de los resultados dados por un DMDIV (usualmente: error de diagnóstico; retraso en el diagnóstico; retraso en el tratamiento; o tratamiento inadecuado).
5. Cuando se declare, en la descripción del caso, que se genera el evento durante la atención de un paciente diagnosticado con el virus de la pandemia.

Las ARN con sistemas de Tecnovigilancia desarrollados deberán reforzar el análisis estadístico y comparativo de la frecuencia de las notificaciones por tipo de tecnología en un período de tiempo determinado (p. ej. semanal, quincenal o mensual).

La ARN establecerá los plazos para la notificación de los casos, considerando que aquellos eventos adversos que conduzcan a la muerte; a un deterioro serio de la salud del paciente, usuario u operador; y aquellos que representen una amenaza grave para la salud pública, deben ser notificados inmediatamente por el fabricante, su representante autorizado o el importador [43] a la ARN mediante el sistema establecido. Adicionalmente, estas notificaciones pueden ser realizadas por los hospitales, clínicas, centros de salud y secretarías de salud (provincias, estados), entre otros, en los casos en los que la ARN incluye esta obligatoriedad en su regulación posterior a la autorización.

Para el caso de la COVID-19, algunos ejemplos de dispositivos médicos sobre los que se debe priorizar la recepción y análisis de notificaciones son los siguientes:

1. Los ventiladores que han sido diseñados y fabricados exclusivamente para atender la escasez de equipos de ventilación durante la pandemia, ya que su diseño y fabricación implicó menores requerimientos en comparación con los ventiladores convencionales. Consecuentemente, es de esperar que estos equipos presenten limitaciones técnicas que pueden traducirse en riesgos de seguridad para el paciente y los usuarios

(p. ej.: control de alarmas [visuales y audibles], autonomía de funcionamiento con batería, control de parámetros de modos ventilatorios, entre otros).

2. Los EPP como tapabocas o mascarillas quirúrgicas que se clasifican como clase I —bajo riesgo, pues pueden generar situaciones importantes que deben ser notificadas (p. ej. problemas de resistencia a la transpirabilidad o a salpicaduras, alergias en la piel, etcétera)—. Otro ejemplo son las mascarillas tipo N95 —catalogados como clase II riesgo moderado—, que pueden presentar problemas de ajuste, problemas de resistencia a los líquidos, incompatibilidad con la piel, no cumplir con el porcentaje de filtrado de partículas o incluso ser reusados sin que esto sea autorizado [45].
3. Aquellos DMDIV que se emplean para el diagnóstico de la enfermedad, por ejemplo, cuando aumenta el número de resultados falsos positivos al emplear reactivos específicos.

- **Estrategias**

Es importante efectuar acciones conjuntas y efectivas en vigilancia posautorización, en articulación sostenida con los procesos de autorización de dispositivos prioritarios en el mercado de la ARN. Para promover la reducción al mínimo de eventos post autorización, especialmente cuando no es posible una inspección del sitio para verificar las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), se puede solicitar la certificación ISO 13485 [11, 46, 47]. Sin embargo, esta estrategia dependerá de los requisitos regulatorios establecidos por cada país para la fabricación e importación de los dispositivos prioritarios (p. ej. si estos fueron simplificados para autorizar su comercialización a fin de facilitar el abastecimiento).

Los países que ya cuentan con sistemas desarrollados de Tecnovigilancia deberán enfocar sus acciones en el contexto de la emergencia de acuerdo con el nivel de riesgo de los dispositivos médicos prioritarios y lo mencionado en la sección anterior.

Para aquellos países en los que no se cuenta con sistemas de Tecnovigilancia o ésta se encuentra en sus primeras etapas de desarrollo, debido a la emergencia se puede acudir al sistema de Farmacovigilancia y adaptar la recepción de notificaciones, su análisis y la respectiva toma de decisiones. Cuando el país no cuente con un sistema de Farmacovigilancia, una alternativa es designar un Comité ad-hoc, un equipo de adquisiciones y/u otras áreas institucionales del Ministerio de Salud.

En cualquier caso, los procedimientos básicos que se deberá implementar son [48]:

- Un sistema para recibir quejas relacionadas con los dispositivos médicos en la jurisdicción y para la recepción de eventos adversos por parte del fabricante o su representante autorizado. Por ejemplo, a través de un sistema de notificación en línea o la designación de un correo electrónico específico para este fin.
- Un procedimiento para evaluar los informes de eventos adversos con el fin de establecer medidas críticas, como la suspensión de uso temporal o el retiro de lotes específicos o todas las unidades en el mercado.
- Un sistema para recibir cualquier acción correctiva de seguridad en el terreno (FSCA, por su sigla en inglés) que el fabricante o su representante autorizado lleve a cabo dentro del país.
- Un procedimiento para llevar a cabo el retiro de los dispositivos médicos inseguros del mercado cuando éstos pongan en riesgo la salud pública.
- Un procedimiento o medio (p. ej.: página web) para notificar directamente a los usuarios de los dispositivos médicos sobre eventos adversos y FSCA a través de alertas y avisos de seguridad.
- Vigilancia del mercado interno para supervisar los dispositivos médicos.
- Un sistema de notificación facilitada por medio del uso de un formato de notificación que incluya la información mínima necesaria para la evaluación (descripción del caso, trazabilidad del dispositivo prioritario y contacto del informante), además estableciendo sitios específicos y contactos, recordatorios o consultas sobre los eventos en forma periódica con puntos focales.
- Un procedimiento para monitorear las alertas de Tecnovigilancia que emiten otras ARN en la Región y fuera de ella; así como las medidas que se originarán a partir de los hallazgos obtenidos.

Como parte del proceso de vigilancia, sobre la base de cuestiones notificadas, los reguladores pueden aplicar cualquiera de las siguientes medidas comunes: prohibiciones publicitarias, denegaciones, suspensiones, cancelaciones, cambio de condiciones de uso, o retirada de los productos involucrados, según establezca la

legislación vigente. En todos los casos que sea posible, se facilitará la información correspondiente desde las páginas web de las ARN.

Es importante destacar que los fabricantes o representantes autorizados son responsables de la calidad, seguridad y desempeño de sus productos, independientemente del estado regulatorio de los mismos. Además, los fabricantes, representantes autorizados, importadores y distribuidores deben garantizar que en caso de que se realice la notificación de un evento adverso de un producto a la ARN, los registros asociados a la notificación, así como las acciones llevadas a cabo, están disponibles al ser solicitadas durante inspecciones o verificaciones por parte de la ARN.

Informes periódicos de seguridad y planes de gestión de riesgos

Para los medicamentos que se autoricen para el tratamiento de la pandemia, la ARN debe considerar el análisis de reacciones adversas, la detección temprana y evaluación de señales, la comunicación de riesgos y como instrumento clave de apoyo a la vigilancia de la seguridad los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y los Planes de Gestión de Riesgos (PGR). Estos deben acompañar la solicitud de registro de un nuevo producto farmacéutico o vacuna.

La solicitud de un PGR, especialmente para productos farmacéuticos y vacunas nuevos, cobra relevancia [49] porque la autorización posiblemente ocurre en un escenario donde la evidencia es limitada y por lo tanto no se puede valorar adecuadamente la relación beneficio/riesgo en las condiciones de uso.

La ARN puede establecer tiempos de evaluación abreviados para la autorización de uso y determinar, en base al IPS y si las condiciones de autorización del PGR lo permiten, el seguimiento a largo plazo del producto. También, según se ha mencionado previamente, se podrá acudir para acelerar estos pasos, a la utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones [11].

En el PGR estarán consideradas las actividades de monitoreo relacionadas con el perfil de seguridad, el tipo y vía de notificación de eventos adversos, así como medidas adicionales que requieran una intervención mayor. Estas pueden incluir la realización de estudios adicionales, el monitoreo de eventos adversos específicos, el seguimiento a poblaciones particulares, la implementación de mecanismos de comunicación e interacción con profesionales sanitarios, entre otras medidas de minimización de riesgo. Serán de especial importancia la estandarización de los datos, de las actividades y los acuerdos sobre plazos de presentación. Estas consideraciones serán de especial relevancia en el contexto de una nueva vacuna [35]. La vigilancia estará dirigida a características detectadas durante el desarrollo clínico. Por ejemplo, en la pandemia de gripe, fue de especial relevancia el monitoreo en personas inmunocomprometidas, embarazadas y particularmente la detección de Síndrome de Guillain-Barré.

En un escenario de autorización de emergencia cobrarán importancia los períodos acordados o impuestos en los que los titulares de registro deben realizar la notificación; la actualización permanente de la evidencia de los estudios que se encuentren en curso (incluidos la solicitud de IPS, la notificación y el análisis de las sospechas de reacciones adversas graves no esperadas (SUSAR, por su sigla en inglés); y las modificaciones pertinentes en las condiciones de autorización y la ficha técnica, en función de la evidencia que se haga disponible.

En el caso de los dispositivos médicos, la ARN puede posponer o suspender la presentación de informes periódicos o simplificar sus requisitos tomando en cuenta la clase de riesgo del dispositivo.

Los informes de gestión de riesgos serán de especial relevancia para la autorización de dispositivos fabricados para atender la escasez de equipos convencionales en contextos de emergencia. El informe de gestión de riesgos debe incluir el análisis, la evaluación y el control de riesgos durante todas las fases del ciclo de vida del dispositivo médico, de manera que el fabricante establezca medidas que garanticen la máxima seguridad posible. El informe puede sufrir modificaciones de acuerdo con la información del producto recabada durante su uso en la etapa post comercialización; dicha información puede proceder de notificaciones a través del sistema de Tecnovigilancia. La ARN puede establecer tiempos de evaluación abreviados y en caso de ser necesario solicitar más información. El sistema de gestión de riesgos deberá establecerse tomando como base la norma internacional ISO 14971 o normas nacionales equivalentes.

En cualquier caso, se debe prever y documentar la evaluación dinámica de riesgos con apoyo en las fuentes de información locales e internacionales ya mencionadas, para realizar los ajustes requeridos en los planes y regulaciones a fin de preservar la preeminencia de los beneficios.

Monitoreo de los datos de seguridad. Información y comunicaciones

En apenas tres meses desde la publicación del primer artículo sobre la COVID-19, se indexaron aproximadamente siete mil artículos científicos en PubMed en uno de los mayores crecimientos de literatura científica que se han descrito [50]. Más allá de la magnitud de la evidencia generada, la excepcionalidad de la pandemia junto con la necesidad de generar evidencia a corto plazo, han propiciado que distintos investigadores hayan centrado su atención en el estudio de los mismos temas; lo cual, unido a la publicación de artículos en modalidad “antes de la publicación: en inglés pre-print” y no revisados por pares, puede generar dudas sobre la calidad de los trabajos y en algunos casos sobre la posible redundancia o solapamiento de las investigaciones [51]. En este escenario, cobra especial relevancia la utilización de métodos de meta-investigación basados en la revisión sistemática que permitan identificar, evaluar y resumir los hallazgos de todos los estudios individuales relevantes sobre los temas relacionados con la salud [52]. La aplicación de la revisión sistemática y metaanálisis se considera un método de farmacovigilancia de tercera generación [53]. La síntesis de la evidencia utilizando revisiones rápidas de manera continua se está llevando a cabo en su mayor parte por centros académicos como el servicio de evidencia de la Universidad de Oxford [54], la colaboración Cochrane [55], agencias que trabajan para autoridades sanitarias como el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) [56], la Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) [57], entre otros. Estas fuentes pueden servir de apoyo a las ARN para el monitoreo continuo de la evidencia.

Para evitar la desinformación o la propagación de rumores se debe monitorear de forma continua la información sobre la seguridad de los productos médicos que pueda surgir y actuar con celeridad de acuerdo con la estrategia vigente de comunicación y manejo de crisis que forman parte del plan de vigilancia. Para ello se pueden emitir notas informativas que describan la evidencia disponible y establezcan mensajes claros con recomendaciones de salud pública [58] (p. ej. la desincentivación de la automedicación y el uso fuera de etiqueta). Dichas notas informativas deben ser revisadas periódicamente por si fuese preciso su actualización a medida que se publican nuevos estudios.

Para tener en cuenta la necesidad de coordinación global y manejo de distintas fuentes de información téngase en cuenta a modo de ejemplo que, durante la pandemia de 2009, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) elaboró informes públicos semanales resumiendo las reacciones adversas recibidas en la base de datos Eudravigilance asociados con las vacunas pandémicas y antivirales utilizados en el tratamiento de la gripe H1N1 [59]. En la actualidad, el UMC también está publicando informes periódicos con las sospechas de RAM asociadas con tratamientos utilizados en la pandemia de COVID-19 y notificadas a Vigibase [60].

Para el caso de las vacunas, dado que son intervenciones que se administran a población sana en riesgo, las estrategias de comunicación social se integrarán en el plan regional de introducción de vacunas contra la COVID-19 como parte de un plan estructurado que considere una estrategia de comunicación permanente sobre la evolución del balance beneficio-riesgo de la vacuna y que incluya preparación ante situaciones de crisis que puedan emerger [13, 61]. Esta respuesta coordinada entre el programa nacional de inmunizaciones y las autoridades regulatorias nacionales es de vital importancia para evitar que los eventos de riesgo para las vacunas contra el SARS-CoV-2, generen un efecto colateral negativo en la aceptación del resto de las vacunas del programa. La participación de las iniciativas regionales o globales para la vigilancia de seguridad de vacunas serán imprescindibles para poder identificar no sólo potenciales señales sino discutir incidentes y apoyar la comunicación más efectiva con los profesionales y la comunidad.

Medidas de fiscalización adicionales sobre productos farmacéuticos y otras tecnologías sanitarias utilizados en relación con la COVID-19

La autoridad sanitaria puede implementar medidas para la prescripción o dispensación de un producto farmacéutico en investigación, con el fin de minimizar la exposición a riesgos conocidos de su perfil de seguridad y las circunstancias de uso no aprobadas o contraindicadas. Estas medidas también estarán orientadas a advertir a la población sobre las necesidades de seguimiento y de supervisión estrecha de su uso dentro de un medio hospitalario o a través de un ensayo clínico; por ejemplo, cuando se da una autorización de uso de emergencia (como ocurrió en Estados Unidos para la hidroxiquina y la cloroquina). De manera análoga, se pueden restringir las condiciones de dispensación de un producto farmacéutico que, en condiciones normales, se podría obtener sin

receta (p. ej. requerir receta retenida) si se sospecha que el mismo puede ser objeto de abuso o utilización irracional. Estas medidas deberán considerarse con base en el marco regulatorio de cada país.

Acciones relacionadas con la prevención, detección y respuesta ante productos médicos no registrados, subestándar y falsificados (SF)

La OMS ha determinado que los tres principales factores que facilitan la proliferación de productos médicos subestándar, falsificados (SF) y no registrados en los países, están relacionados con 1) acceso limitado a tecnologías sanitarias, 2) debilidad en las capacidades técnicas de los reguladores y 3) pobre gobernanza [62]. No obstante, en el contexto pandémico, existen otras variables que contribuyen a esta problemática, como: la necesidad urgente de encontrar alternativas terapéuticas efectivas, la incertidumbre sobre la efectividad de nuevas o antiguas moléculas, las afirmaciones mediáticas no basadas en evidencia, la presión del público y los medios de comunicación, y los desabastecimientos de productos estratégicos. Todos estos determinantes contribuyen a la creación de una oportunidad de negocio para actores inescrupulosos que pretenden obtener lucro a partir de la situación.

Varios países de la región cuentan con planes nacionales de acciones coordinadas entre los principales actores para la prevención, detección y respuesta ante productos médicos no registrados, subestándar y falsificados (SF). No obstante, ante la amenaza particular que supone este tipo de productos en el contexto de una pandemia, la OMS solicita que la vigilancia en los puntos críticos de la cadena de suministro en los países sea incrementada. Se ha documentado que la vulnerabilidad de la cadena de suministro aumenta en la medida en que los productos se desplazan a través de ella hacia el paciente; debido —en gran parte— al énfasis regulatorio puesto sobre investigadores, desarrolladores y productores, pero con un escaso control sobre distribuidores, mayoristas, minoristas y servicios de salud [62].

En los primeros cuatro meses de 2020 diversos países de la región como Canadá, Chile, Colombia o Costa Rica detectaron e incautaron productos médicos que falsamente publicitaban servir como tratamiento para la COVID-19 [63, 64, 65, 66]. Adicionalmente, la OMS ha emitido alertas internacionales referentes a productos similares, incluidos los DMDIV [67]. La mayoría de estos no cuentan con registros sanitarios o autorizaciones de uso válidas y son comercializados de forma ilegítima por personas o compañías inescrupulosas. Por esta razón, es esencial el intercambio de información entre los distintos países cuando se detecten estos incidentes, así como la notificación de la información a la Red Regional de Productos Subestándar y Falsificados y al Sistema Global de Vigilancia y Monitoreo (SGVM) de la OMS. Además, se deben fortalecer las rutas de comunicación entre las ARN para la adecuada diseminación de la información y la adecuada toma de decisiones independientemente de la capacidad funcional de las mismas [3].

Aunque las Autoridades involucradas en los mencionados incidentes han emitido alertas, y efectuado inspecciones y retiros, muchos de estos productos son comercializados a través de internet y redes sociales, lo cual facilita el acceso directo de la población a los mismos. El uso de productos médicos no registrados, generalmente se encuentra relacionado con el desconocimiento o falta de concienciación de la población respecto de sus riesgos. La implementación de campañas o materiales de comunicación dirigidos a la población puede contribuir a reducir la demanda de estos productos.

Los medicamentos y dispositivos médicos SF pueden ser importados o manufacturados localmente. Las ARN deberán hacer uso del marco legal disponible para poder tomar decisiones basadas en riesgo que permitan prevenir, detectar y responder ante esta amenaza en el contexto de la pandemia.

A partir de ello, con una necesaria estrategia de prioridades, se pueden programar inspecciones a fabricantes o distribuidores donde se sospechen irregularidades, donde haya habido inconformidades recientemente o donde se produzcan o distribuyan insumos críticos o de alto riesgo para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 (p. ej. dispositivos médicos clase IIb y III).

También será necesario que la autoridad sanitaria establezca un mecanismo de coordinación de emergencia y con puntos focales entre los distintos actores (p. ej.: aduana, policía, distribuidores, autoridad judicial, asociaciones profesionales y de pacientes, entre otros) para favorecer la instrumentación de acciones preventivas y correctivas, en coordinación con el comité de emergencia regulatoria si se ha creado [3].

El marco de acciones sugerido por la OMS para abordar esta problemática [62] se presenta en el cuadro 2. Cada ARN deberá priorizar las actividades que considere críticas en su contexto específico. Se presentan en negrita y sombreadas las actividades que pueden considerarse prioritarias durante la emergencia.

El acceso rápido a laboratorios de control de calidad, idealmente a nivel nacional, o mediante tercerización a nivel internacional (p. ej. el Caribe de habla inglesa) cobra vital importancia para determinar la composición de los productos no registrados o falsificados; así como la magnitud de las desviaciones de calidad de los productos subestándar. En cualquier caso, al sospechar una falsificación, el primer paso sugerido será el contacto al proveedor, fabricante auténtico, o representante autorizado quien determinará si fabricó/distribuyó el producto en cuestión.

Cuadro 2. Marco de acciones sugerido por OMS para abordar los productos médicos SF

Acciones orientadas a la prevención	Acciones orientadas a la detección	Acciones orientadas a la respuesta
Aseguramiento de marco regulatorio integral	Acceso a laboratorios y tecnologías de análisis y detección	Mecanismos de alerta y retiro de productos
Participación de todos los actores interesados (policía, aduana, distribuidores, autoridad sanitaria, autoridad judicial, asociaciones profesionales y de pacientes, entre otros)	Inspecciones basadas en riesgo	Refuerzo de la capacidad normativa
Educación y sensibilización a los usuarios	Fortalecimiento de sistemas de notificación	Procesos judiciales transparentes
Fortalecimiento de la integridad de la cadena de suministro	Control de fronteras internacionales	Políticas y procedimientos basados en evidencia

Finalmente, la ARN deberá preservar un sistema que garantice que las importaciones de productos médicos se realicen de acuerdo con estándares que garanticen su autenticidad. Entre los documentos generalmente verificados para este propósito se encuentran:

- Certificados de buenas prácticas de manufactura
- Certificados de producto farmacéutico
- Carta de representación legal para la importación o licencia de explotación o distribución
- Certificado de los lotes del medicamento importado
- Certificado de liberación de lotes
- Facturas de compra

Conclusiones y recomendaciones

En un contexto de evidencia cambiante, las ARN deberán anticipar los posibles escenarios a fin de estar preparadas para acometer la posible autorización de nuevos tratamientos. Pese a la urgencia de contar con un tratamiento, vacuna o dispositivo médico en el menor tiempo posible, la ARN debe asegurar que toda autorización de uso se conceda conforme a criterios basados en la mejor evidencia sobre la eficacia, la seguridad, la calidad y, en el caso de los dispositivos médicos, el desempeño.

Las autorizaciones de uso de estos productos médicos deben dar lugar a un plan de farmacovigilancia, tecnovigilancia o hemovigilancia que establezca recursos, estrategias y acciones para asegurar un equilibrio iterativo entre el acceso a la mejor evidencia e información sobre la seguridad, tanto de sistemas propios como externos, y los datos sobre los beneficios de los tratamientos o intervenciones. Por tanto, la ARN debe adoptar las decisiones regulatorias y de comunicación necesarias para preservar un equilibrio positivo entre los riesgos y los beneficios.

La colaboración entre países constituye una herramienta clave que agrega gran valor a las capacidades nacionales.

Los Estados Miembros pueden responder a las emergencias de numerosas maneras, dependiendo de sus capacidades y estructura normativa. En aquellos contextos con funciones regulatorias más restringidas se podrán desarrollar estrategias con un alcance más limitado, que consumen menos recursos, pero siguen garantizando una

regulación y supervisión adecuadas [68]. El concepto y operativización de la utilización de decisiones regulatorias de otras demarcaciones territoriales puede apoyar algunos procesos relacionados con la autorización y los ensayos clínicos, así como también el manejo de las informaciones de seguridad.

Clasificar las capacidades regulatorias según el agrupamiento propuesto en el cuadro 3 podría servir de ayuda para identificar las capacidades que se deben desarrollar para abordar, con diferentes grados de complejidad, la farmacovigilancia y la tecnovigilancia durante la emergencia.

Deberá tenerse especial precaución con la presión publicitaria y las opiniones no fundamentadas en la evidencia que se expresan en los medios y redes sociales, a fin de emitir comunicaciones de manera positiva y no reactiva.

Cuadro 3. Orientaciones para identificar los enfoques y las actividades que se pueden implementar durante una pandemia en función del nivel de desarrollo regulatorio y la estructura organizativa de los Estados Miembros

	Vigilancia, enfoques y actividades	Nivel de desarrollo regulatorio y estructura organizativa [68]				Nota
		A	B	C	D	
1	Mecanismo de uso de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones	✓	✓	✓	✓	Ver el mecanismo para la autorización de uso de emergencia de medicamentos y otras tecnologías sanitarias en una pandemia (por ejemplo, COVID-19) [11].
2	Plan de gestión de riesgos (PGR)	✓	✓	?	?	El enfoque de minimización de riesgos mediante PGR o un método equivalente podría para monitorear la exposición de los pacientes y usuarios a productos inseguros o defectuosos durante emergencias.
3	Vigilancia activa/vigilancia centinela	✓	✓	?	?	Sistema utilizado cuando se necesitan datos de alta calidad sobre un problema o enfermedad en particular que no se puede obtener a través de un sistema pasivo. Unidades de informe seleccionadas, con una alta probabilidad de ver casos de la enfermedad en cuestión [69, 70].
4	Sistema de notificación espontánea (sistema pasivo)	✓	✓	✓	✓	Cualquier problema de calidad, seguridad y rendimiento identificado para dispositivos médicos podría ser notificado
5	Profesionales de salud de referencia	✓	✓	✓	✓	Un grupo de apoyo (local o regionalmente distribuido) de profesionales de la salud identificados, orientados y estimulados para informar problemas serios observados durante sus prácticas.
6	Desarrollo de una red centinela de notificación	✓	✓	?	?	Instituciones de salud seleccionadas que se comprometen a monitorear e informar la seguridad, la calidad y el rendimiento de los dispositivos médicos en uso con instituciones representativas nacionales [71].
7	Colaboración internacional (participación en redes especializadas internacionales (por ejemplo, IMDRF, MDSAP, PARF, CRS)	✓	✓	✓	✓	Evaluación de lecciones aprendidas sobre la situación global o regional. Mecanismos para recibir y proporcionar colaboración [72, 73, 74].

Leyenda:



Capacidad potencialmente existente



Capacidad desconocida o inexistente

- A - Estados con autoridad regulatoria nacional que han alcanzado el más alto nivel de desarrollo
- B - Estados que tienen bases legales y estructuras organizativas para un sistema regulatorio integral
- C - Estados que tienen algunas bases legales y estructuras organizativas para un sistema regulatorio
- D - Estados que actualmente no tienen bases legales o estructuras organizativas para un sistema regulatorio

Referencias

- [1] Organización Mundial de la Salud. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. Ginebra: OMS; 11/Marzo/2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [2] Organización Mundial de la Salud (OMS) Serie de Informes Técnicos de la OMS N. 1004, 2017 - Anexo 7: Directrices de preparación normativa para conceder autorización de comercialización a vacunas contra la gripe humana pandémica en países no fabricantes de vacunas. Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos, 67º informe. 2017.
- [3] Organización Panamericana de la Salud. Manejo de crisis durante epidemias: orientaciones generales para las autoridades reguladoras nacionales para coordinar la respuesta de forma eficiente. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52093> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [4] Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. Emergency use authorization of medical products and related authorities. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/97321/download> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [5] Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act of 2013 (PAHPRA), Medical Countermeasure (MCM) Authorities. FDA Questions and answers for public health preparedness and response stakeholders. FDA; 2014. Disponible en: www.fda.gov/media/87718/download [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [6] Organización Mundial de la Salud. WHO Emergency use assessment and listing procedures for medical products during public health emergencies. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: https://www.who.int/medicines/news/public_consult_med_prods/en/ [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [7] RADM Denise M Hinton letter sent to Ashley Rhoades Letter of Authorization of Remdesivir. 11 de mayo del 2020. FDA; 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137564/download> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [8] Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Emergency Use Authorizations for Medical Devices. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-use-authorizations-medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices> [Acceso el 1 de julio del 2020].
- [9] European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations. Londres: EMA; 2006. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [10] Kalil A. Treating COVID-19 off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. JAMA; 2020. Disponible en doi: [10.1001/jama.2020.4742](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742)
- [11] Organización Mundial de la Salud. Vaccination and trust: how concerns arise and the role of communication in mitigating crises. Copenhagen. Ginebra: OMS; 2017. Disponible en: <http://www.asset-scienceinsociety.eu/sites/default/files/vaccines-and-trust.pdf> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [12] Organización Mundial de la Salud. A guide to establishing a national haemovigilance system. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/a-guide-to-establishing-a-national-haemovigilance-system> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [13] Organización Panamericana de la Salud. Regulatory considerations on authorization of the use of convalescent plasma (PC) to address the COVID-19 emergency. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52036> [Acceso el 17 de junio del 2020].

- [14] Organización Mundial de la Salud. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19): interim guidance. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331523> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [15] Organización Panamericana de la Salud. Reliance for Emergency Use Authorization of Medicines and Other Health Technologies in a Pandemic (e.g. COVID-19). Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52027> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [16] Roldán Saelzer J, Aldunate González MF, Lobos Saldías CG. Boletín de información sobre medicamentos: el riesgo que representan medicamentos falsificados. Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y El Caribe (Red CIMLAC) 2018, Año IV, Número 01. Disponible en: http://web.redcimlac.org/images/files/3redes_anov_n4_nov2018.pdf [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [17] Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). FDA; 2020 Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/counterterrorism-and-emerging-threats/coronavirus-disease-2019-covid-19> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [18] The Uppsala Monitoring Centre. Esperando lo peor. Prevención, previsión y gestión de crisis relacionadas con medicamentos y otros tipos de crisis en la atención sanitaria. 2.ª edición; 2010. Disponible en: https://www.who-umc.org/media/165437/umc_etw_esperando_lo_peor_esp_200327.pdf [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [19] Organización Panamericana de la Salud. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2010. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-practicas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [20] ARCS Australia Crisis Planning for pharmacovigilance compliance management due to COVID-19 pandemic. 2020. Disponible en: <https://www.arcs.com.au/documents/item/919> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [21] Rome B, Avorn J. Drug evaluation during the COVID-19 pandemic. New England Journal of Medicine: 2020; 382:2282-2284. Disponible en: doi: [10.1056/NEJMp2009457](https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457)
- [22] The European Medicines Agency, et al. European Strategy for Influenza A/H1N1 Vaccine Benefit-Risk Monitoring. London: EMEA; 2009. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-strategy-influenza/h1n1-vaccine-benefit-risk-monitoring_en.pdf [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [23] Caster O, Aoki Y, Gattepaille LM, Grundmark B. Disproportionality Analysis for Pharmacovigilance Signal Detection in Small Databases or Subsets: Recommendations for Limiting False-Positive Associations. Drug Safety;2020.43(5):479-487. Disponible en doi: [10.1007/s40264-020-00911-w](https://doi.org/10.1007/s40264-020-00911-w).
- [24] Martínez, D., Delgado, S. Programa REDMA: Programa de intercambio de reportes en dispositivos médicos entre las ARN de la Región de las Américas. México. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/Panel-D-4-CECMED.pdf> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [25] Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. REDE TSA. Disponible en: http://redetsa.org/wp/?page_id=402 [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [26] Vergara, V. Red Regional de Farmacovigilancia: Actualización de acciones. Bogotá: INVIMA; 2017. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/844940/2-9-Red-Regional-de-Farmacovigilancia-Actualizacion-de-acciones.pdf/4cdfb2e1-77df-b3f6-dd64-8f9f5dba5715> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [27] The European Commission, Heads of Medicines Agencies, European Medicines Agencies. Questions and Answers on Regulatory Expectations for Medicinal Products For Human Use During The Covid-19 Pandemic. Brussels: EC; 2020. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/guidance_regulatory_covid19_en.pdf [Acceso el 17 de junio del 2020].

- [28] Organización Mundial de la Salud. Frequently asked questions about the use of cohort event monitoring (CEM) for active pharmacovigilance in TB treatment. Ginebra: OMS; 2015. Disponible en: https://www.who.int/tb/challenges/frequentlyaskedquestionsoncohorteventmonitoring_10042015.pdf [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [29] The Uppsala Monitoring Centre. How to capture ICRSs for COVID-19 treatments. Suecia: UMC; 2020. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/covid-19/how-to-report-icrs-for-covid-19-treatments/> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [30] Medical Dictionary for Regulatory Activities. COVID-19: Terms and MedDRA. 2020. Disponible en: <https://www.meddra.org/COVID-19-terms-and-MedDRA> [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [31] Bravo-Alcántara P, Pérez-Vilar S, Molina-León HF, Sturkenboom M, Black S, Zuber PLF, Maure C, Castro JL; L.A.N.V.A.P. (Latin American Network for Vaccine Pharmacovigilance). Building capacity for active surveillance of vaccine adverse events in the Americas: A hospital-based multi-country network. *Vaccine*. 2018;36(3):363-370.
- [32] Ohfuji S, Kobayashi M, Ide Y, Egawa Y, Saito T, Kondo K, et al. Key points in evaluating immunogenicity of pandemic influenza vaccines: A lesson from immunogenicity studies of influenza A(H1N1) pdm09 vaccine. Vol. 35, *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2017. p. 5303–8.
- [33] Organización Mundial de la Salud. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. 2.ª Edición. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/ [Acceso el 17 de junio del 2020].
- [34] Law B, Sturkenboom M. Priority list of adverse events of special interest: COVID-19. Safety Platform for Emergency Vaccines; 2020. Disponible en: https://media.tghn.org/articles/COVID-19_AESI_SPEAC_V1.1_5Mar2020.pdf [Acceso el 1 de julio del 2020].
- [35] European Medicines Agency. CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorization Application for a Pandemic Influenza Vaccine. London: EMA; 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/committee-medicinal-products-human-use-recommendations-pharmacovigilance-plan-part-risk-management_en.pdf [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [36] Center for Disease Control and Prevention. People Who Are at Higher Risk for Severe Illness. CDC; 2020 Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [37] Organización Mundial de la Salud. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/communication/network/_gacvs/en/ [Acceso el 1 de julio del 2020].
- [38] Organización Mundial de la Salud. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/immunization/policy/sage/en/> [Acceso el 1 de julio del 2020].
- [39] Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza. Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: <https://www.paho.org/revelac-i/> [Acceso el 1 de julio del 2020].
- [40] Perez-Vilar S, Weibel D, Sturkenboom M, Black S, Maure C, Castro JL, Bravo-Alcántara P, Dodd CN, Romio SA, de Ridder M, Nakato S, Molina-León HF, Elango V, Zuber PLF; WHO Global Vaccine Safety-Multi Country Collaboration. Enhancing global vaccine pharmacovigilance: Proof-of-concept study on aseptic meningitis and immune thrombocytopenic purpura following measles-mumps containing vaccination. *Vaccine*; 2018. 36(3):347-354. Disponible en doi: [10.1016/j.vaccine.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.012).
- [41] Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, de Andrés Trelles F, Catalá-López F. (2016) Future Perspective of Pharmacoepidemiology in the "Big Data Era" and the Growth of Information Sources. *Rev Esp Salud Pública*; 2016. 90: e1-e7.

- [42] Muñiz-Díaz E, León G, Torres O. Manual Iberoamericano de Hemovigilancia. Banc de Sang i Teixits (BST) de Catalunya (España), Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional (GCIAMT), Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2015. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/Manual-Iberoamericano-de-Hemovigilancia-FINAL.pdf> [Acceso el 1 de julio del 2020].
- [43] Global Harmonization Task Force. Medical Devices Post Market Surveillance: Global Guidance for Adverse Event Reporting for Medical Devices. GHTF; 2006. Disponible en: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg2/technical-docs/ghtf-sg2-n54r8-guidance-adverse-events-061130.pdf> [Acceso el 1 de julio del 2020].
- [44] Organización Mundial de la Salud. Post-Market Surveillance of In Vitro Diagnostics. Ginebra: OMS; 2015. Disponible en: https://www.who.int/diagnostics_laboratory/150819_pms_guidance_final_version.pdf?ua=1 [Acceso el 1 de julio del 2020].
- [45] Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Alerta sanitaria: Respiradores tipo N95, que no cumplen con la alta eficiencia de filtrado de partículas (PFE) igual o mayor al 95%; 2020. Disponible en: https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/Dispositivos_Medicos/2020/Junio/Alerta%20No_%20%23095-2020%20-%20Respiradores%20tipo%20N95%20actualizacion.pdf [Acceso el 16 de julio del 2020].
- [46] Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. The Medical Device Single Audit Program (MDSAP). Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/cdrh-international-programs/medical-device-single-audit-program-mdsap> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [47] International Organization for Standardization. ISO 13485. Quality Management for Medical Devices. Geneva: ISO. Disponible en: <https://www.iso.org/iso-13485-medical-devices.html> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [48] Organización Mundial de la Salud. Global Model Regulatory Framework for Medical Devices including in vitro diagnostic medical devices. Ginebra: OMS; 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255177/9789241512350-eng.pdf;jsessionid=5DB40D7330664BD313959292995FF632?sequence=1> [Acceso el 1 de julio del 2020].
- [49] Zuber, P., Friede, M., Giersing, B., Kaslow, D., Chen, B., Gruber, M. Evolving pharmacovigilance requirements with novel vaccines and vaccine products: situation paper. OMS. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/GACVSsymposiumTrack3-Evolving-challenges-in-vaccine-pharmacovigilance-related-to-novel-vaccines-and-vaccine-products.pdf?ua=1 [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [50] Brainard J. Scientists are drowning in COVID-19 papers. Can new tools keep them afloat? Science; 2020. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/scientists-are-drowning-covid-19-papers-can-new-tools-keep-them-afloat> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [51] Bauchner H, Golub RM, Zylke J. Editorial Concern-Possible Reporting of the Same Patients With COVID-19 in Different Reports. JAMA. 2020 Mar 16. Disponible en [doi: 10.1001/jama.2020.3980](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3980). [Epub ahead of print].
- [52] Ioannidis JPA. Meta-research: Why research on research matters. PLoS Biol. 2018;16(3):e2005468. Disponible en [doi: 10.1371/journal.pbio.2005468](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005468)
- [53] Laporte JR. Fifty years of pharmacovigilance - Medicines safety and public health. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016; 25(6):725-32. Disponible en [doi: 10.1002/pds.3967](https://doi.org/10.1002/pds.3967)
- [54] University of Oxford, CEBM. Oxford COVID-19 Evidence Service. Disponible en: <https://www.cebm.net/oxford-covid-19-evidence-service/> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [55] The COVID-19 living NMA Initiative. Living mapping and living systematic review of COVID-19 studies. 2020. Disponible en: <https://covid-nma.com/> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [56] National Institute for Health and Care Excellence. Coronavirus (COVID-19). United Kingdom: NICE; 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/covid-19> [Acceso el 18 de junio del 2020].

- [57] Organización Panamericana de la Salud. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Review. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52294?locale-attribute=es> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [58] Organización Panamericana de la Salud. Ibuprofeno y COVID-19. Washington D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/ibuprofeno-covid-19-washington-dc-18-marzo-2020> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [59] European Medicines Agency. Tenth pandemic pharmacovigilance weekly update. London: EMA; 2010. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/tenth-pandemic-pharmacovigilance-weekly-update_en.pdf [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [60] Organización Mundial de la Salud. Descriptive analysis of COVID-19-related spontaneous reports from VigiBase: interim results. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/Descriptive_analysis_PV_REG7.pdf?ua=1 [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [61] Organización Mundial de la Salud, Regional Office for Europe. Vaccine safety events. managing the communications response. Copenhagen: OMS; 2013. Disponible en: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/187171/Vaccine-Safety-Events-managing-the-communications-response.pdf [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [62] Organización Mundial de la Salud. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products. Ginebra; OMS: 2017. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/regulation/ssfc/publications/gsms-report-sf/en/> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [63] Health Canada. Unauthorized test kits claiming to diagnose or detect COVID-19 put your health at risk. Government of Canada; 2020. Disponible en: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/73003a-eng.php> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [64] Instituto de Salud Pública de Chile. El Instituto de Salud Pública de Chile alerta a la comunidad sobre el producto publicitado/comercializado como “Clorito de Sodio y Dióxido de Cloro”. Santiago: ISP; 2020. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2020/04/Scan21-04-2020-140418.pdf> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [65] Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Alerta Sanitaria: Dióxido de Cloro. Bogotá: INVIMA; 2020. Disponible en: https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/20/Mayo/Alerta%20No_%20%23081-2020%20-%20Dio%CC%81xido%20de%20Cloro_vff.pdf [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [66] Ministerio de Salud de Costa Rica. Alerta sanitaria: Productos fraudulentos que afirman tratar o prevenir el COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/alertas/alerta-por-productos-en-el-mercado/4688-11-de-marzo-2020-alerta-sanitaria-productos-fraudulentos-que-afirman-tratar-o-prevenir-el-covid-19/file> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [67] Organización Mundial de la Salud. Full list of WHO Medical Product Alerts. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/en/> [Acceso el 18 de junio del 2020].
- [68] Preston, C., Freitas Dias, M., Peña, J., Pombo, ML., Porrás, A. (2020) Addressing the challenges of regulatory systems strengthening in small states. *BMJ Global Health* 2020;5:e001912. Disponible en doi:10.1136/bmjgh-2019-001912.
- [69] Organización Mundial de la Salud. Sentinel Surveillance. Disponible en: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/sentinel/en/ [Acceso el 18 de junio del 2020].

[70] Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. FDA's Sentinel Initiative. Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative> [Acceso el 18 de junio del 2020].

[71] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Rede sentinela. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/en/rede-sentinela> [Acceso el 18 de junio del 2020].

[72] The International Medical Device Regulators Forum. About IMDRF. Disponible en: <http://www.imdrf.org/about/about.asp> [Acceso el 18 de junio del 2020].

[73] Organización Panamericana de la Salud. The Pan-American Network for Drug Regulatory Harmonization (PANDRH). Washington, D.C.: OPS, s. f. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11818:acerca-de-la-red-parf&Itemid=41774&lang=en [Acceso el 18 de junio del 2020].

[74] The Caribbean Regulatory System (CRS). Disponible en: <https://carpha.org/What-We-Do/CRS/Caribbean-Regulatory-System> [Acceso el 18 de junio del 2020].

OPS/HSS/MT/COVID-19/20-0026

© **Organización Panamericana de la Salud, 2020**. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).