

## Proceso de obtención de Registro Sanitario de un Espectrómetro Inductivo para Detección de Cáncer de Mama; *Experiencia en una Institución Pública.*

Karina A. Quintero-Tapia<sup>2</sup>, Lucila M. Lozano-Trenado<sup>1</sup>, Montserrat Godínez-García<sup>2</sup>, Bibiana Suárez-Medina<sup>2</sup>, María C. Uscanga-Carmona<sup>3</sup>, Astrid N. Ramírez-Vilchis<sup>3</sup> y César A. González-Díaz<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Ejército y Fuerza Aérea - Escuela Militar de Graduados de Sanidad. SEDENA, México, D.F.

<sup>2</sup>Universidad Autónoma Metropolitana-Centro Nacional de Investigación en Instrumentación e Imagenología Médica, México D.F.

<sup>3</sup>Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología.- Sección Radiología e Imagen. SEDENA, México D.F.

\*Líder de Proyecto: gonzalezantoni@hotmail.com

**Resumen** –El desarrollo de tecnología médica innovadora para asistir el diagnóstico, monitoreo o prevención de enfermedades en humanos, auxiliares en el tratamiento de las mismas y de la discapacidad, así como empleados en el reemplazo, corrección, restauración o modificación de la anatomía o procesos fisiológicos, requieren contar con un “Registro Sanitario” para poder ser fabricados, distribuidos, comercializados y en general empleados en nuestro país; este registro es la autorización que el Gobierno Federal otorga a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, una vez que el solicitante ha demostrado que el producto es seguro, eficaz y de calidad. En este trabajo compartimos la experiencia hasta el momento generada en una Institución de Educación Superior Pública durante el proceso de obtención del registro sanitario de un instrumento nuevo orientado a la detección de cáncer de mama, a fin de que investigadores que se encuentren innovando tecnología médica consideren la relevancia de alinear su desarrollo a la normatividad correspondiente, sin perder de vista situaciones y circunstancias susceptibles de presentarse.

**Palabras clave** –Cáncer, mama, Espectrómetro, COFEPRIS, registro sanitario, dispositivo médico, protocolo.

### I. INTRODUCCIÓN.

El desarrollo de tecnología médica innovadora tiene como objeto asistir el diagnóstico y optimizar el tratamiento médico. Sin embargo; es necesario que el diseño, desarrollo, implementación, instalación, ensamblado, obtención, manipulación, almacenamiento y distribución de los dispositivos médicos sean llevados a cabo mediante procesos apegados a normatividad y así garantizar que se trata de un dispositivo seguro y eficaz para uso en pacientes. Debido a que los dispositivos médicos son empleados en el diagnóstico, monitoreo o prevención de enfermedades en humanos, auxiliares en el tratamiento de las mismas y de la discapacidad, así como empleados en el reemplazo, corrección, restauración o modificación de la anatomía o procesos fisiológicos humanos, éstos requieren contar con un “Registro Sanitario” para poder ser fabricados, distribuidos, comercializados o usados en nuestro país; este registro es la autorización que el Gobierno Federal otorga una vez que el solicitante ha demostrado ante evidencias documentadas que el producto es seguro, eficaz y de calidad.

En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es el organismo de la Secretaría de Salud facultado para ejercer las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, dentro de las cuales se encuentra evaluar, expedir o revocar el Registro Sanitario de los insumos para la salud. El mismo organismo establece que se deben implementar las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) en la producción de tecnología Médica, y la Ley General de Salud considera que los equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales y agentes de diagnóstico son insumos para la salud y los clasifica en las siguientes categorías:

- I. Equipo médico: Son los aparatos, accesorios e instrumental para uso específico destinados a la atención médica, quirúrgica o a procedimientos de exploración, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de pacientes, así como aquellos para efectuar actividades de investigación biomédica.
- II. Prótesis, órtesis y ayudas funcionales: Aquellos dispositivos destinados a sustituir o complementar una función, un órgano, o un tejido del cuerpo humano.



**Fig. 1.** Espectrómetro Inductivo (eiCaM), propuesta tecnológica que demanda de un Registro Sanitario para su eventual utilización en pacientes.

Por otra parte; la COFEPRIS también hace una clasificación de dispositivos médicos de acuerdo al riesgo sanitario que representan:

- Clase I: Insumos conocidos en la práctica médica y que su seguridad y eficacia están comprobadas y, generalmente, no se introducen al organismo.
- Clase II: Insumos conocidos en la práctica médica y que pueden tener variaciones en el material con el que están elaborados o en su concentración y, generalmente, se introducen al organismo permaneciendo menos de treinta días.
- Clase III: Insumos recientemente aceptados en la práctica médica, o bien que se introducen al organismo y permanecen en él, por más de treinta días.

Al evaluar la seguridad y eficacia de una nueva tecnología médica en investigación, para la cual se pretende obtener el Registro Sanitario, la COFEPRIS también exige que el protocolo clínico de investigación haya sido revisado y evaluado por un Comité de Ética en Investigación registrado ante dicho organismo.

El Comité de Ética en Investigación tiene como función evaluar el protocolo de investigación para verificar que el estudio clínico propuesto conlleve procedimientos apegados a la Buena Práctica Clínica (BPC). De esta manera se protegen los derechos de los participantes del estudio, evitando así exponerlos a riesgos innecesarios.

Nuestro grupo de investigación tiene como objetivo obtener el registro sanitario que expide la COFEPRIS para un “Espectrómetro Inductivo para detectar Cáncer de Mama” (eiCaM), **Fig. 1**. En este trabajo compartimos nuestra experiencia durante este proceso con el objetivo de que investigadores e innovadores de tecnología médica consideren la relevancia de alinear su desarrollo a la normatividad correspondiente, así como retroalimentar situaciones circunstanciales eventualmente presentes y soluciones posibles que permitan consolidar la obtención del registro sanitario para que dicha tecnología se utilice, comercialice y distribuya para contribuir al mejoramiento y conservación de la salud.

## II. METODOLOGÍA.

### a. Clasificación del Riesgo Sanitario.-

El primer paso es clasificar el riesgo sanitario que representa la tecnología médica en investigación, y así identificar los requisitos aplicables para esa clasificación. La Tabla I muestra los requisitos técnicos para los dispositivos médicos en investigación para los cuales se pretende solicitar el Registro Sanitario según la clasificación de riesgo sanitario (I, II ó III).

### b. Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).-

La fabricación y ensamble de un dispositivo médico requieren llevarse a cabo con base en la NOM-241-SSA 1-2012 (Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos) [1], y al estándar internacional ISO 13485:2003 (Quality management systems for Requirements for regulatory purposes) [2].

### c. Información Científica y Técnica.-

La información científica y técnica que se requiere incluye la elaboración de una línea de tiempo en la que se detallen

los estudios preclínicos realizados y los resultados que sustentan la eficiencia y seguridad del dispositivo eiCaM, en este caso se generó un documento denominado folleto del investigador, manuales de operación y guía rápida de uso.

Tabla I. Matriz (resumen) requisitos técnicos para un dispositivo médico.

Requisitos		Clase del Dispositivo		
		I	II	III
2.1	Buenas prácticas de Fabricación.	v	v	v
2.2	Formato de Solicitud y pago.	v	v	v
	Aviso de funcionamiento del establecimiento y del Aviso del responsable sanitario.	v	v	v
2.3	Información científica y técnica.			
2.3.1	Información general.	v	v	v
2.3.3.	Listado de accesorios.	v	v	v
2.3.2	Etiqueta.	v	v	v
2.3.4	Instructivo de uso.	v	v	v
2.3.5	Manual de operación.	v	v	v
2.3.6	Descripción o diagrama de los componentes funcionales, partes y estructura.	v	v	v
	2.3.6.1 Lista de materiales utilizados en el dispositivo (si permanece en el organismo).	v	v	v
2.3.7	Declaración de fórmula cuali-cuantitativa por unidad de medida, dosis o porcentual (PRODUCTOS FORMULADOS)	v	v	v
2.3.8	2.3.8 Materias primas.	X	v	v
2.3.9	Información técnica y científica que soporte las características de toxicidad, seguridad y eficacia del dispositivo médico.			
	2.3.9.1 Información del proceso de fabricación.	v	v	v
	2.3.9.2 Información sobre proceso de esterilización. Cuando aplique.	CA	v	v
	2.3.9.3 Información sobre el envase.	v	v	v
	2.3.9.4 Información sobre el control del producto terminado.	v	v	v
	2.3.9.4.1 Certificado de análisis.	v	v	v
	2.3.9.4.2 Métodos analíticos.	X	v	v
	2.3.9.5 Estudios de estabilidad. Cuando aplique.	CA	v	v
	2.3.9.6 Estudios de tecnovigilancia.	v	v	v
	2.3.9.7 Reportes de estudios aplicables a productos implantables.			
	2.3.9.7.1.1 Estudios preclínicos y de biocompatibilidad.	X	v	v
	2.3.9.7.1.2 Resumen y conclusiones de estudios clínicos.	X	v	v
	2.3.9.8 Reporte de reactividad biológica para productos clase II no implantables.	X	v	v
	2.3.9.10 Resultado de reto microbiano, el índice fenólico y los resultados de la prueba de sensibilización dérmica.	v	v	X
	2.3.9.11 Resultados de evaluación (eficacia) emitidos por un laboratorio nacional autorizado.	X	CA	X
2.4	Documentos Legales.			
2.4.1	Certificado de Libre Venta o equivalente.	v	v	v
2.4.2	Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.	v	v	v
2.4.3	Carta de representación.	v	v	v
2.5	Cuando el producto sea maquilado.			
2.5.1	Convenio o contrato de maquila.	v	v	v
2.5.2	Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.	v	v	v
v Aplica				
X No Aplica				
CA.- Cuando aplique				

Fuente: COFEPRIS-SSA. [3].

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioDispositivosMedicos.aspx>

### d. Buenas Prácticas Clínicas (BPC).-

Se deben considerar diversos aspectos en la elaboración del protocolo de investigación clínica. Éste es un documento fundamental que es revisado por un Comité de Ética en Investigación avalado por la COFEPRIS. En el protocolo de investigación clínica se plasman los objetivos, las hipótesis y la justificación del estudio clínico que se proponen llevar a cabo; también se describen los procedimientos que se van a seguir y la forma de evaluar los resultados que se obtendrán [4]. La elaboración del protocolo clínico debe estar alineada a la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [5].

El Investigador Principal de este estudio es un Médico Especialista en el área de Radiología e imagen. Éste es responsable de toda la parte clínica, es decir, tiene la capacidad de decidir si se realizará o no la prueba clínica y también en qué momento debe interrumpirse la misma, ya que sus prioridades son la salud y la seguridad de sus pacientes. El Patrocinador (autor ó inventor de la tecnología) es responsable de que el estudio clínico se lleve a cabo de acuerdo a la normatividad que aplique. También se encarga de elegir el sitio en donde se llevará a cabo el estudio. La elección del sitio es muy importante, éste debe contar con la infraestructura necesaria para atender algún evento adverso que pudiera presentarse durante el estudio clínico.

*e. documentos legales.-*

Algunos de los documentos legales relevantes que se requieren generar son los siguientes:

- Certificado de Libre Venta o equivalente
- Convenio o contrato de maquila.
- Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación
- Carta de representación.

### III. RESULTADOS

*a. Clasificación del Riesgo Sanitario.-*

Dadas las características técnicas y de usabilidad del eiCaM, su clasificación de riesgo sanitario corresponde a la clase III debido a que se trata de un Insumo recientemente aceptado en la práctica médica.

*b. Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).-*

Si bien el diseño original del dispositivo, así como el fundamento de funcionamiento son autoría y propiedad de la institución de adscripción del líder del presente proyecto, dicha institución no está certificada por la COFEPRIS para realizar la fabricación y ensamble de dispositivos médicos, por lo que para obtener el primer requisito de Buenas Prácticas de Fabricación que se describe en la Tabla I fue necesario contar con personal calificado quienes realizaron una búsqueda exhaustiva de posibles establecimientos que contaran con una certificación de calidad en la producción de dispositivos médicos. Sin embargo; previo a la fase de fabricación y ensamble del dispositivo, se atendieron los siguientes criterios de diseño.

El diseño electrónico del eiCaM se realizó de acuerdo a la NOM-001-SCFI-1993, Norma oficial mexicana "aparatos electrónicos" que establece los requisitos de seguridad que deben cumplir por diseño y construcción los aparatos electrónicos que utilizan para su alimentación tanto la energía eléctrica del servicio público como otras fuentes de energía tales como pilas, baterías, acumuladores, etc. con el propósito de prevenir y eliminar riesgos para la incolumidad corporal de los usuarios y para la conservación de su integridad [6]. También se consideró un Análisis de Riesgos de uso alineado a los estándares internacionales: IEC 62366:2007 Application of Usability engineering to medical devices [7], ISO 14971:2007 Application of risk management to medical devices [8].

Las etiquetas del eiCaM fueron diseñadas por diseñadores industriales alineados a la NOM-137-SSA1-2008

(Etiquetado de dispositivos médicos), la cual establece los requisitos mínimos, que sirven para comunicar la información a los usuarios, que deberá contener el etiquetado de los dispositivos médicos (equipo médico, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos) de origen nacional o extranjero, que se comercialicen o destinen a usuarios en el territorio nacional [9].

*c. Información Científica y Técnica.-*El folleto del investigador fue elaborado con la asesoría de consultores en regulación COFEPRIS, quienes tomaron como base artículos científicos y reportes de estudios preclínicos previamente desarrollados para consolidar una línea de tiempo del desarrollo del eiCaM. El Manual de uso y Operación del eiCaM fue elaborado bajo la consultoría de ingenieros biomédicos y en electrónica, quienes además de participar en el diseño de prototipos finales, cuentan con especialización en documentación regulatoria (COFEPRIS).

*d. Buenas Prácticas Clínicas (BPC).-*

Para la realización del Protocolo de Investigación Clínica de evaluación del eiCaM. Se consideraron:

1. Patrocinador (Universidad del Ejército y Fuerza Aérea-Escuela Militar de Graduados de Sanidad, SEDENA); es la Institución Pública que requiere el estudio clínico.
2. Sitio de Investigación (Hospital Militar de Especialidades de la Mujer-Sección Radiología e Imagen, SEDENA); es el lugar donde se realiza el estudio clínico.

Para el efecto, el Patrocinador cuenta con un grupo de asesores en investigación clínica para la realización del paquete regulatorio en el que se incluyen los siguientes documentos: Protocolo de investigación clínica, folleto del investigador, procedimiento para obtener el consentimiento informado, consentimiento informado, guía rápida de uso del eiCaM y un desglose de actividades a realizar para dicho estudio. Estos documentos fueron evaluados y aprobados por un comité de Ética en Investigación registrado ante COFEPRIS. Tanto en el patrocinador como en el sitio de investigación clínica se generan diversos documentos los cuales se subclasifican dentro de carpetas regulatorias, se incluyen las Formas de Reporte de Caso (FRC) y se creó el sistema de gestión de calidad en la plataforma libre de *Open Clinica®*. Estas carpetas regulatorias generalmente son auditadas por COFEPRIS. El médico a cargo del estudio clínico denominado investigador principal, el subinvestigador y demás profesionales involucrados en el estudio fueron capacitados en la BPC. Los ingenieros biomédicos responsables del diseño y funcionamiento del eiCaM brindaron un curso de capacitación para el uso de esta tecnología médica en investigación a los usuarios asignados.

### IV. DISCUSIÓN.

En nuestro país; no es una labor sencilla identificar empresas ó establecimientos que fabriquen dispositivos

médicos que se encuentren certificadas y se apeguen a la norma NOM-241-SSA1-2012 (Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos) [1] y la ISO 13485:2003 Quality management systems for Requirements for regulatory purposes) [2], sin embargo de las pocos establecimientos susceptibles de definirse como fabricantes del dispositivo, es recomendable firmar con tal establecimiento un convenio de confidencialidad y solicitarle los siguientes documentos, Aviso de funcionamiento del establecimiento y del responsable sanitario, certificado de buenas prácticas de fabricación, carta de representación. También, es necesario definir en conjunto una serie completa de pruebas de usabilidad y destructivas que se llevarán a cabo sobre un número representativo de especímenes, con el objeto de determinar si el producto cumple con los requisitos de la norma NOM-001-SCFI-1993 y por lo tanto se le puede considerar como seguro para el usuario [5]. Nuestro grupo aún se encuentra dilucidando si la fabricación y ensamble del eiCaM se realizará a través de un establecimiento certificado o bien se establecerá un procedimiento alineado a normatividad a fin de certificarse y realizar dicho proceso en la propia institución.

Por otra parte; elaborar un Protocolo de Investigación Clínica para evaluar un dispositivo médico es una labor compleja. Se requiere personal altamente calificado y de la participación de un grupo interdisciplinario. Se debe realizar una búsqueda y valoración de la evidencia científica (búsqueda bibliográfica, epidemiológica, bioestadística, experiencia en la parte clínica). Y debe ser revisado por expertos para verificar su validez y aplicabilidad de los resultados, e identificar los beneficios. Uno de los documentos del paquete regulatorio es el Procedimiento para obtener el consentimiento informado, en éste se explica al paciente de forma clara y detallada en qué consiste la prueba a la que se someterá. Una vez que el paciente acepta participar de manera voluntaria, firma el consentimiento informado, en éste el paciente hace constar que recibió información clara y precisa del estudio en el que participa, que conoce sus responsabilidades, riesgos y beneficios que involucra. Durante el estudio clínico se captura la historia clínica de cada paciente. En los formatos de reporte de caso se registra la información que es evidencia del protocolo de Investigación que se sigue. Existen plataformas digitales para llevar a cabo la conducción y monitoreo del estudio y así registrar la información de los pacientes de forma digital. El monitor del estudio es un profesional certificado que representa al centro que creó el producto. Es importante llevar a cabo un estudio piloto para evaluar la aplicabilidad del dispositivo, dicha acción permite observar los problemas e inconvenientes que no se habían contemplado que ocurrieran.

Por último; el envase primario del dispositivo eiCaM fue diseñado como un portafolio que contiene la fuente de alimentación, el módulo funcional y el módulo sensor, una computadora portátil y una guía rápida de uso del eiCaM

[10]. Para los Estudios de tecnovigilancia se tiene planeado utilizar la información disponible sobre eventos adversos que se presenten durante el estudio clínico.

Los puntos 2.3.7, 2.3.9.7, 2.3.9.8, 2.3.9.10 y 2.4.1 de la Tabla I no se discutieron porque no aplica en el dispositivo eiCaM.

## V. CONCLUSIONES.

Es indispensable conocer la normatividad a la cual debe apegarse el desarrollo de una tecnología médica si se pretende que el uso del dispositivo médico en pacientes sea una realidad. Reunir los requisitos para solicitar el registro sanitario de un dispositivo no es una tarea sencilla debido a que es complicado encontrar empresas ó establecimientos certificados que fabriquen en México dispositivos médicos. Los requisitos son estrictos debido a que los dispositivos médicos estarán en contacto con el paciente y se pretende que éstos den un tratamiento, mejoren y/o conserven la salud de los pacientes. Por esta razón se justifica que es indispensable que dichos dispositivos sean confiables y seguros. El trabajo en equipo de un grupo formado principalmente por ingenieros, diseñadores y médicos muestra la importancia de la interdisciplinariedad en un trabajo como este.

## RECONOCIMIENTOS.

Todo lo relacionado al eiCaM fue financiado a través del “Programa de Investigación en Colaboración con Instituciones de Educación Superior A022 - 2014” dependiente de la Secretaría de la Defensa Nacional-México, y está basado en el material que sustenta la patente otorgada el 30 de julio de 2014 por el Instituto Mexicano de la Propiedad Intelectual a la S.D.N ESCUELA MILITAR DE GRADUADOS DE SANIDAD correspondiente a la solicitud de patente No. MX/a/2011/007628 presentada el 18 de julio de 2011, a la invención titulada: “Sistema Inductor-sensor para Detección de Cáncer de Glándula Mamaria a través de Campos magnéticos”, mencionada en el presente documento como eiCaM.

Agradecemos al Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica por el apoyo para la realización de este trabajo.

## REFERENCIAS.

- [1] NOM-241-SSA1-2012 Norma Oficial Mexicana, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos.
- [2] ISO 13485:2003 Quality management systems for Requirements for regulatory purposes.
- [3] Lineamientos para obtener el registro sanitario de un dispositivo médico así como la autorización para la modificación a las condiciones de registro.
- [4] Sáenz-Campos D. Protocolo de investigación clínica: Aspectos Prácticos para su preparación.
- [5] NOM-012-SSA3-2012, Formato Estandarizado de Protocolo de Investigación de la Secretaría de Salud.
- [6] NOM-001-SCFI-1993 Aparatos electrónicos - Aparatos electrónicos de uso domestico alimentados por diferentes fuentes de energía eléctrica - Requisitos de seguridad y métodos de prueba para la aprobación de tipo.
- [7] IEC 62366:2007 Application of Usability engineering to medical devices.
- [8] ISO 14971:2007 Application of risk management to medical devices.
- [9] NOM-137-SSA1-2008, Etiquetado de dispositivos médicos.
- [10] DOF-09-10-2012.Reglamento de insumos para la salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación 09 de octubre de 2012.