

ANUARIO CIENTÍFICO CECMED 2010

Año 8

ISSN 1817-3152

Publicación anual especializada del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba, fundada y editada desde 2003 por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos de la República de Cuba encargada de velar por la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y productos biológicos para uso humano, así como de los diagnosticadores. Publica trabajos originales de investigación científica, incluyendo aspectos empíricos, teóricos, metodológicos, normativos y legislativos tales como: reseñas, estados del arte, memorias científicas, comunicaciones cortas, comentarios especializados, notas y reportes técnicos en idioma español dentro del campo de la regulación sanitaria de medicamentos y productos para la salud en los temas siguientes: reglamentación sanitaria, vigilancia postcomercialización de medicamentos y productos para la salud, inspecciones de verificación de cumplimiento de buenas prácticas, sistemas de gestión de calidad aplicados a la regulación sanitaria, autorizaciones sanitarias de medicamentos y productos para la salud, regulación de productos biológicos y tecnológicos, así como otros.

La Revista tiene el propósito de contribuir al desarrollo de la regulación y vigilancia sanitaria de medicamentos y productos para la salud, así como a mantener una eficaz y actualizada promoción y divulgación de sus respectivos avances y tendencias en los ámbitos científico y técnico y por otro lado, a propiciar un canal de intercambio de conocimientos y de experiencias con disciplinas de las ciencias de la salud y otras relacionadas.

Consejo Editorial

Presidente:

Dr.C. Rafael B. Pérez Cristiá

Director, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba.

Miembros:

Dr.C. Carlos Díaz Águila

Centro de Biomateriales, Universidad de la Habana.

Dra. Consuelo García Gea

Instituto de Farmacia "San Pablo", Barcelona, España.

Dra.C. Celeste A. Sánchez González

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba.

Dra. Santa Deybis Orta Hernández

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba.

Dra. Diadelys Rémirez Figueredo

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba.

M.C. Arlene Rodríguez Silva

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba.

Dra. Isabel R.C. Rojas Gattorno

Centro Nacional de Biopreparados, Cuba.

Dr. Jesús Saíz Sánchez

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Cuba.

Dr Guido Zambrana Aguila

Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

Los artículos y demás contribuciones recibidas pasan por un proceso de selección. En una primera revisión, se verifica el cumplimiento de las normas editoriales, los requisitos de presentación definidos por la revista, así como el perfil de publicación, la originalidad, la novedad, el alcance y la actualidad de las contribuciones. El valor científico y académico de estas se evalúa mediante un sistema de arbitraje a doble ciegas por expertos nacionales o internacionales en los distintos temas y externos al Comité Editorial. La revista se reserva el derecho de hacer revisiones y correcciones de estilo y las mejoras gráficas necesarias con vistas a lograr una comunicación más eficaz y de mayor calidad con respeto al contenido original.

Las opiniones, consideraciones y puntos de vista de los autores no expresan necesariamente los de los editores de la Revista, siendo responsabilidad exclusiva de los primeros.

Teléfono: (537)271 4403. Fax: (537)271 4023.
correo electrónico: anuario@cecmmed.sld.cu

Edición, redacción, corrección, diseño interior, realización y diagramación: Lic. Esteban Pérez Fernández
Impresión: PALCOGRAF, Palacio de las Convenciones, Cubanacán, Ciudad de La Habana, Cuba.

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Calle 200 No.1706, Reparto Siboney, Playa, Apartado Postal 16065, Ciudad de La Habana,
Código Postal 11600, Cuba. Fax: (537) 271 4023. Teléfonos: (537) 271 8767; 271 8823; 271 8645; 271 8622.
Correo electrónico: cecmmed@cecmmed.sld.cu

EDITORIAL

Les presentamos a continuación, la octava edición del Anuario Científico, órgano oficial de Consejo Científico del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

La regularidad de su edición y el creciente reconocimiento a su misión y rigor con que valida lo que publica, le hicieron acreedor de la certificación que lo avala como Publicación Científico Tecnológica que otorga el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba.

La calidad en la salud siempre ha constituido un propósito primordial del Sistema Nacional de Salud en Cuba por lo tanto, el mejoramiento continuo de la calidad de sus productos y servicios y la satisfacción de la población constituyen premisas fundamentales para lograr la excelencia.

La calidad de los productos y servicios de salud es un valor que va más allá de la garantía de su aseguramiento y control, para lograrla hay que concebirla, necesariamente, desde la perspectiva de la implementación de Sistemas de Gestión de Calidad y por principios tales como el enfoque de procesos, el liderazgo de la dirección institucional y responsabilidad, así como el compromiso de todo el personal en la gestión de calidad.

El CECMED conmemoró el pasado año su 20. Aniversario con la satisfacción de haberse convertido en una Autoridad Reguladora de reconocida competencia y madurez en el país, la Región e internacionalmente, prestigio avalado por las evaluaciones satisfactorias que en seis ocasiones sucesivas, a partir del 2000, le ha conferido la Organización Mundial de la Salud en reconocimiento a su competencia y perfeccionamiento continuo en el cumplimiento de las seis funciones básicas definidas por esta organización. Una expresión de lo anterior lo constituye la participación creciente de especialistas del CECMED en foros internacionales sobre los temas de regulación sanitaria, acceso a medicamentos y otros.

Otro logro significativo en estos veinte años ha sido la certificación de su Sistema de Gestión de Calidad según la norma ISO 9001-200 por la Oficina Nacional de Normalización y la Agencia Española de Normalización, condición que ha mantenido en las evaluaciones de seguimiento.

En este 2010, el CECMED fue certificado como Autoridad Reguladora Nacional de Referencia para las Américas, condición otorgada por la Organización Panamericana de la Salud, luego de un riguroso proceso de evaluación a través de una herramienta elaborada por las propias ARN de la Región. Este proceso ha tenido un gran impacto no solo regional sino también, internacional, ya que constituye el primer proceso de evaluación integral del cumplimiento de las funciones básicas de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos y Productos Biológicos.

No debemos concluir sin expresar que estamos seguros que esta edición contribuirá además, no solo a la comunicación científica, sino también, a elevar nuestro desempeño y en tal sentido, invitamos a los profesionales involucrados y a las instituciones y autori-

dades reguladoras a colaborar en este empeño mediante la difusión de sus valiosas experiencias al respecto, para lo cual estarán a su disposición las ediciones futuras del Anuario Científico.

Comité Editorial

TABLA DE CONTENIDO

EDITORIAL.....	3
----------------	---

Reseñas

<i>UN ENFOQUE DEL DESARROLLO DEL SISTEMA CUBANO DE VIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN PARA MEDICAMENTOS Y VACUNAS.</i> <i>Celeste Sánchez-González, Raúl Yáñez-Vega y Reynaldo B. Hevia-Pumariega.</i>	7
--	---

<i>ESTRATEGIA PARA LA GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO EN EL CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS.</i> <i>Aymé Suárez-Torra, Olga Lidia García-Cárdenas, Herminia Díaz-Terry, Loyda Oruña-Sánchez y Jesús Saíz-Sánchez.</i>	23
---	----

<i>LA GESTIÓN DE INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN EN EL CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS.</i> <i>Herminia Díaz-Ferry, Aymé Suárez-Torra y Loida Oruña-Sánchez.</i>	31
--	----

<i>Aloe vera L. RESULTADOS CIENTÍFICOS Y SU IMPORTANCIA PARA LA MEDICINA TRADICIONAL.</i> <i>Maritza C. González-Ramírez y Niovis Ceballos-Rodríguez.</i>	35
---	----

Investigación-Desarrollo

<i>EVALUACIÓN DE TÉCNICAS DE TOS ASISTIDA (MANUAL Y MECÁNICAMENTE) EN NIÑOS CON PARÁLISIS CEREBRAL.</i> <i>Yolanda Torres-Delis, Angel Valdivia-Romero, Santa Deybis Orta-Hernández, Hersye Uvience-González y Yarelis Mojena-Roque.</i>	41
--	----

<i>APLICABILIDAD DEL CRITERIO DE RIESGO. OPTIMIZACIÓN DE LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS MEDICAMENTOS.</i> <i>Santa Deybis Orta-Hernández, Diadelis Rémirez-Figueredo, Judith Cartaya-López, Julián Rodríguez-Álvarez, Gisela Jiménez-López, María Teresa Milanés-Roldán y Lidice Fernández-Gutiérrez.</i>	50
---	----

<i>AUTORIZACIONES SANITARIAS DE OPERACIONES FARMACÉUTICAS EN CUBA. DESARROLLO Y EVOLUCIÓN EN MÁS DE 10 AÑOS.</i> <i>Biorikys Yáñez-Chamizo, Yoleisi González-Cabeza, Celeste Aurora Sánchez-González, Antonio Eugenio Cantero-Martínez, Yanelis Martínez-Pi, Liana Figueras-Ferradás y Olga Lidia Jacobo-Casanueva.</i>	64
---	----

<i>EVALUACIÓN DE RIESGOS DEL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTES EN LA AUTORIDAD NACIONAL REGULADORA DE MEDICAMENTOS.</i> <i>María del Pilar Álvarez-Castelló, Olga Lidia Jacobo-Casanueva, Yanet Hechavarría-Núñez, Danay Mora-Pascual, Violeta Pérez-Rodríguez y Yohanka Martínez-Gzegozewska.</i>	71
---	----

Trabajo experimental

**ESTANDARIZACIÓN DE LA CUANTIFICACIÓN DE CARBOHIDRATOS TOTALES
EN VACUNAS POR EL MÉTODO DEL ORCINOL.**

*Diana Pereda-Rodríguez, Yamila Alonso-Ferrer, Maydelín Blanco-Rodríguez
y Nayelis Gato-Peralta. 80*

**ESTANDARIZACIÓN DEL ENSAYO DE INMUNODIFUSIÓN DOBLE
PARA IDENTIFICAR EL POLISACÁRIDO Vi EN LA VACUNA vax-TyVi®.**

*Deneb García-Martínez, Ana Lara-Sterling, Aymara Zamora-Reyes, Gretel Álvarez-
González y Albencis del Valle-Rodríguez. 86*

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES. 91

UN ENFOQUE DEL DESARROLLO DEL SISTEMA CUBANO DE VIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN PARA MEDICAMENTOS Y VACUNAS

Celeste Sánchez-González,¹ Raúl Yañez-Vega¹ y Reynaldo B. Hevia-Pumariega.²

¹Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Correos electrónicos: evareg@cecmed.sld.cu; sanchez.celeste@gmail.com. ²Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública.

Resumen. El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), como Autoridad Reguladora de Medicamentos Nacional tiene entre sus funciones básicas la vigilancia post-comercialización, incluida la vigilancia de vacunas. Fueron identificadas como antecedentes de las estructuras del sistema de vigilancia postcomercialización en Cuba la Comisión del Formulario Nacional y el Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica. El sistema actual está integrado por seis subsistemas dotados de base legal y metodológica, con exponentes en la Ley de Salud, las normas y procedimientos para vacunas y medicamentos y el Reglamento para la vigilancia de los medicamentos durante la comercialización emitido por el CECMED. El sistema es operativo con el CECMED y el Buró Regulatorio para la Protección para la Salud como efectores centrales y subsistemas de fabricantes, distribuidores mayoristas, la Unidad Coordinadora de la Farmacoepidemiología y para vacunas adicionalmente, el Viceministerio de Higiene y Epidemiología del MINSAP con el Jefe del Programa de Inmunización a diferentes niveles. Las estadísticas de funcionamiento del último trienio ilustran la actividad del sistema, el que tiene entre sus perspectivas optimizar la interrelación y retroalimentación. Se concluyó que las estructuras y bases metodológicas del sistema se han desarrollado y son funcionales, proporcionando cobertura de vigilancia durante el mercadeo para medicamentos y particularmente, para las vacunas, que disponen de un subsistema especial. Se destaca que los retos se asocian al perfeccionamiento y elevación del sistema a la altura de organismos de regulación y países desarrollados.

Palabras clave: vigilancia postcomercialización, sistemas de vigilancia para medicamentos y vacunas.

Introducción

La vigilancia postcomercialización de los medicamentos es relevante para comprobar que su calidad, seguridad y eficacia se mantienen conforme al diseño, a través de un sistema de distribución, almacenamiento y transportación

con prácticas adecuadas que permitan que con ese desempeño lleguen a manos del paciente-consumidor, así como de la vigilancia de su eficacia y seguridad una vez administrados. La farmacovigilancia es parte de la vigilancia postcomercialización y se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.¹

La vigilancia postcomercialización es considerada por este organismo internacional una de las funciones básicas de regulación y control de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos Nacionales (ARN) y reconoce que particularmente para vacunas conjuntamente con la autorización para la comercialización (registro), son las dos funciones que deben acometer todas las ARN, con independencia de su nivel de desarrollo y de la fuente de obtención de las vacunas.²

Métodos

Para la recolección de datos fueron empleados métodos generales de estudio de archivo y publicaciones, así como entrevistas a informantes clave. Los datos se analizaron, resumieron y se prepararon flujos y figuras.

Resultados y Discusión

a) Desarrollo de las estructuras y organización de la vigilancia para medicamentos y vacunas en el país

La evolución de las estructuras de vigilancia postcomercialización de medicamen-

tos y vacunas, incluida la farmacovigilancia, ha transitado en Cuba por un largo período que comprende la creación de instituciones, promulgación y desarrollo de sus bases legales y metodológicas, hasta su integración en sistemas y redes con mayor nivel de control y respuestas reguladoras, alcanzada en la etapa actual.

A continuación, se reseñan las más importantes en orden cronológico.

- *Comisión del Formulario Nacional*,³ órgano del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) creado en 1962, para aprobar los ensayos clínicos, evaluar reacciones adversas de medicamentos (RAM) y recomendar inclusión y retirada de productos del mercado.

- Sistema vinculado al *Programa Nacional de Inmunización (PNI) del Viceministerio de Higiene y Epidemiología* del MINSAP⁴ funciona desde 1962 y conjuntamente con el *Jefe del PNI*, ha desempeñado un activo papel en la vigilancia de seguridad de vacunas.

En la década de los noventas, se creó el *Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación por el Viceministerio de Higiene y Epidemiología del MINSAP*.⁵ En 1996, se elaboró un protocolo para su vigilancia y a finales de 1998, el proyecto de programa, con un Sistema de Información Estadístico propio⁶ que comenzó su ejecución y generalización en 1999, para conocer la magnitud de los eventos adversos consecutivos a la inmunización (EACI) en el país y brindar la información estadística sobre el riesgo según el tipo de vacuna; la frecuencia por edad, número de dosis, sexo, síntomas y signos, lugar de aplicación, lotes y fabricantes, entre otros. Se estableció en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourf" y las informaciones periódicas generadas se comenzaron a transmitir al nivel Central de Higiene y Epidemiología y al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

- El *Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CNVF)*⁷ surgido en 1976 como una dependencia de la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica del MINSAP fue la primera institución exclusiva para el ordenamiento, control y emisión de alertas de la farmacovigilancia de los medicamentos utilizados en el país, su misión fue la de detectar tempranamente las RAM, determinar la relación de causalidad, promover las notificaciones voluntarias, clasificarlas y desarrollar un sistema de alertas a partir de los resultados. El CNVF en representación de Cuba, se incorporó en 1994 al programa de la OMS de su Centro Colaborador para el Monitoreo Internacional de Medicamentos en Uppsala, Suecia.

- El *Centro Nacional de Toxicología (CENATOX)*⁸ constituido en noviembre de 1986, desarrolló un Sistema de Toxicovigilancia, basado en el asesoramiento por consultas telefónicas de urgencias de todo el país, para el diagnóstico oportuno de las intoxicaciones agudas. Persigue conocer los casos de intoxicados, eventos masivos y emergencias químicas y sus características, identificar grupos de riesgo, las circunstancias en que ocurren las intoxicaciones y los agentes químicos involucrados. A partir de las ventajas que ofrece la cobertura con su servicio de guardia por 24 h, a él acuden también, los afectados por RAM y EACI.

- En 1989 fue fundado el CECMED,⁹ adscrito al MINSAP como la ARN de Cuba, con responsabilidades en la vigilancia postcomercialización para todos los medicamentos, desde el punto de vista de calidad, eficacia y seguridad como función básica.¹⁰

Su actividad comenzó a fortalecerse a partir del 2000, al recibir el CECMED la primera inspección de la OMS para evaluar su desempeño. En 2001, creó su Grupo de Vigilancia Postcomercialización¹¹ como estructura operativa. El flujograma trazado definió el

Sistema con el CECMED como “Efecto Central” y a los centros con un trabajo estable con la recolección y procesamiento de las RAM como el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), la Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología y el CENATOX como sus “Efectores Periféricos”. En 2005, la estructura operativa del CECMED fue modificada y se puso en marcha un Departamento de Vigilancia Postcomercialización en la Vicedirección de Inspección, Vigilancia y Control, lo que se mantiene hasta el presente.

■ En 1996, se creó el Centro Nacional de Distribución y Consumo de Medicamentos,¹² (a partir del 2001 CDF¹³) e incorporó al CNVF, (a partir de 2001 Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia^{14,15}). El CDF reorganizó las bases de la farmacovigilancia, y en 1998, desarrolló una Red Nacional de Farmacoepidemiología con centros municipales ubicados en las farmacias principales municipales, que con farmacoepidemiólogos se encargó de recibir, analizar y filtrar los reportes de medicamentos y vacunas de los notificadores primarios, enviarlos a la unidad provincial para ser consolidados y las series de casos, eventos mortales o de baja aparición al CDF, para su evaluación por un Grupo de Expertos, generando informes periódicos. Hasta entonces, las notificaciones de RAM fluían para su evaluación a través de las Direcciones Provinciales y Municipales de Salud, en las que el encargado de las actividades de Farmacia y Óptica las hacía llegar al CNVF.

En 1998, se actualizó el perfil del país en el Centro Colaborador de Upsala con la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia del CDF como responsable por Cuba.

■ El *Buró Regulatorio para la Protección de la Salud (BRPS)*¹⁶ fue aprobado en 1996 como estructura intermedia entre el MINSAP y un conjunto de centros con funciones de regulación y control sanitario que en 2003

comenzaron su gradual incorporación, empezando por el CECMED y el CDF, lo que aceleró el proceso de integración de las acciones para la farmacovigilancia. El BRPS ubicó en su estructura en 2008, a los profesionales de la Red Nacional de Farmacoepidemiología a los niveles provincial y municipal, como herramienta para hacer más efectivas las actividades de vigilancia.

■ En 2001, el Ministerio de la Industria Básica creó el Grupo Empresarial Químico-Farmacéutico (QUIMEFA)¹⁷ para agrupar sus empresas nacionales de fabricación, distribución, importación y exportación de medicamentos, que pasaron del MINSAP a su subordinación. A finales de 2003, QUIMEFA puso en marcha su propio sistema centralizado de vigilancia postcomercialización, ubicado en el Departamento de Calidad y respaldado por la red de distribución, encabezada por FARMACUBA.

■ La intensificación de las exigencias de Buenas Prácticas del CECMED a partir del 2000 y el establecimiento de un Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas para la fabricación, distribución, importación y exportación de medicamentos en 2002, trajo consigo un reforzamiento de las estructuras para la vigilancia de los fabricantes de QUIMEFA, plantas de los Centros del Polo Científico del Oeste de La Habana y otros¹⁸ y de las dependencias de distribución, localizadas en los departamentos técnicos de sus Unidades Básicas Empresariales a todos niveles.

Un resumen en términos cuantitativos de la secuencia de estructuras (Tabla 1) hace evidente la constante transformación a través del tiempo en busca de una mayor cobertura, proceso notablemente impulsado a partir de los noventa. Las tendencias y objetivos de fortalecimiento de este sistema no están enfocadas al incremento de estructuras, sino a su integración y la optimización

del trabajo conjunto y de la información que se obtiene, como eficientes redes de trabajo, en un proceso que se encuentra en vías de desarrollo (Tabla 2).

Tabla 1. Desarrollo de estructuras para la vigilancia postcomercialización de medicamentos y eventos adversos consecutivos a la inmunización.

Período	Eventos por año del período					
2001-2009					2000 (2)	5
					2001 (1)	
					2003 (1)	
					2008 (1)	
1991-2000					1994 (1)	5
					1996 (2)	
					1998 (1)	
					1999 (1)	
1981-1990					1986 (1)	2
					1989 (1)	
1971-1980					1976 (1)	1
1960-1970					1962 (2)	2
1960-2009	2	1	2	5	5	15

Tabla 2. Cronología del desarrollo de las estructuras para la vigilancia de vacunas.

Año	Desarrollo de las estructuras para la vigilancia de vacunas
1962	Creación de la Comisión del Formulario Nacional MINSAP.
1962	Programa Nacional de Inmunización del Viceministerio de Higiene y Epidemiología (VMHE) del MINSAP.
1976	Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CNVF) en la Dirección Nacional de Farmacia del MINSAP.
1986	Creación del Centro Nacional de Toxicología MINSAP/MINFAR.
1989	Creación del CECMED.
1994	Incorporación del CNVF al Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS en Uppsala, Suecia.
1996	Creación del CDF y asimilación del CNVF.
1996	Creación del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud (BRPS).
1998	Creación de la Red Nacional de Farmacovigilancia de Cuba.
1999	Creación del Sistema Estadístico para el análisis de Eventos Adversos Consecutivos. a la Inmunización del VMHE del MINSAP (IPK).
2000	Creación del Sistema de Vigilancia del CECMED.
2000	Creación del Grupo de Vigilancia Postcomercialización del CECMED.
2001	Creación del Grupo Empresarial Químico Farmacéutico (QUIMEFA).
2003	Creación del Sistema de Vigilancia de QUIMEFA.
2005	Creación del Departamento de Vigilancia Postcomercialización de la Subdirección de Inspección, Control y Vigilancia del CECMED.
2008	Designación de Miembros Representantes Provinciales del BRPS.

b) Desarrollo de la base metodológica del Sistema de Vigilancia Postcomercialización en Cuba

En el contexto del objeto social de cada una de las instituciones antes discutidas, se promulgaron disposiciones legales de sus responsabilidades en la vigilancia postcomercialización de medicamentos y en los casos procedentes a la vigilancia de EACI por vacunas. Adicionalmente, en cada caso se emitieron regulaciones de soporte metodológico para sus acciones, entre las que se pueden destacar:

La base legal para la vigilancia postcomercialización del país está dada por la Ley de la Salud Pública, aprobada en 1983¹⁹ que en su capítulo referido a la producción, distribución y comercialización de medicamentos, instrumental y equipos médicos, identificó al CNVF del MINSAP para realizar la vigilancia farmacológica con funciones de recopilar, clasificar y procesar las informaciones de RAM y establecer la relación de causalidad. Posteriormente, el Reglamento de la Ley de Salud, en 1988²⁰ ratificó las funciones del CNVF y las amplió, adicionándole la de informar los resultados y proponer la investigación en los casos necesarios, también estableció la obligatoriedad de notificar las reacciones para los profesionales y técnicos de la salud.

Este centro, al pasar al CDF y complementarse con una red nacional de farmacoepidemiología, para el control de las RAM, promulgó en 2002, un documento regulador relevante, las Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia, actualizadas en el 2006.²¹ Con esta herramienta para la captación y evaluación de las RAM, se normalizaron términos, se describieron las características del sistema, la organización, funciones y responsabilidades en la red y elementos de buenas prácticas como los principios generales de

una buena notificación, su evaluación, la generación de señales y para la elaboración de documentos dentro del Sistema. Incluye un modelo de notificación para medicamentos, vacunas y dispositivos.

En las normas, el papel del CECMED fue reconocido en cuanto a la compilación y análisis de los datos, su interrelación con la UNCFV, la realización de investigaciones conjuntas y la retroalimentación de acciones reguladoras a todos los niveles, entre otras.

A partir de 2000, el CECMED inició el fortalecimiento ascendente de sus actividades de vigilancia vinculado con la preparación para recibir una evaluación de su desempeño por la OMS en la regulación y control de vacunas como ANR, así como para cumplir con las recomendaciones recibidas. Para ello, aprobó un conjunto de regulaciones dirigidas a elevar su accionar, entre ellas, un documento programático titulado “Política Farmacéutica Nacional Relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y los Diagnosticadores,”²² en el que declaró la “vigilancia sobre la calidad de los medicamentos” como parte de la misión del CECMED y reconoció dentro de su Programa Nacional, la vigilancia postcomercialización, con el objetivo de participar activamente en estas actividades, que comprenden las RAM y otros efectos nocivos a la salud provocados por los medicamentos cuya circulación hubiese sido autorizada en el territorio nacional.” Identificó cinco grupos de acciones dirigidas a los diferentes componentes de la vigilancia:

- a) la verificación de la calidad en el mercado,
- b) la utilización oportuna de la información obtenida a través del sistema de detección de RAM y EACI,
- c) retiro del mercado de los productos fuera de especificaciones,
- d) el control de las importaciones y

e) la implementación de las medidas preventivas necesarias.

Ese mismo año, el CECMED publicó una instrucción para la vigilancia²³ en la que declaró la necesidad de evaluar el impacto de los fármacos en las poblaciones, tanto en los efectos beneficiosos como los indeseables en condiciones reales y la comunicación sistemática al CECMED. Normalizó así, la obligatoriedad de disponer por los productores de una persona para responder por la vigilancia ante el CECMED y enviar informes de la vigilancia realizada a sus productos. También estableció la aprobación previa del diseño del protocolo de los estudios farmacoepidemiológicos a realizar.

En el propio 2000, el CECMED reguló por primera vez, el Control de los EACI,²⁴ con las responsabilidades de los efectores de la vigilancia de vacunas, clasificó los eventos adversos y promovió términos normalizados. Incluyó el formato vigente para notificar los EACI (de Higiene y Epidemiología). Con esta regulación, se sumó formalmente el CECMED a la vigilancia ya existente de vacunas y se completó el sistema.

Las Buenas Prácticas Regulatoras Cubanas²⁵ fueron en 2002, otro paso de avance en la consolidación de la vigilancia de las RAM y los EACI como lineamientos conceptuales sobre la manera correcta de desempeñar las funciones como ANR. La Guía trató la Vigilancia Postcomercialización y el comportamiento de las vacunas en el campo, destacando la necesidad de una permanente retroalimentación entre el CECMED y las instituciones del MINSAP reciben y procesan las RAM y los EACI, subrayando el papel del CECMED en las investigaciones y las medidas regulatoras.

En 2007, el BPRS aprobó, un documento que integró, dio coherencia y actualización al sistema nacional de vigilancia, el Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos

de Uso Humano durante la Comercialización.²⁶ Este regula las funciones de los efectores del Sistema de Vigilancia, los métodos para controlar la calidad de los medicamentos en el mercado por el CECMED y las sospechas de medicamentos fraudulentos o adulterados; establece lineamientos para la presentación por los titulares del registro de Estudios de Vigilancia Postcomercialización, Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Procedimientos de Comunicación Expedita y Periódica, un enfoque de riesgos para el manejo de las Medidas Sanitarias de Seguridad y el tratamiento para reclamaciones y apelaciones de las decisiones de vigilancia. Es la disposición más completa con visión general del sistema y derogó los documentos que le precedieron.

Consistentemente con el Reglamento, en 2007, se reguló la forma y contenido de los IPS al publicarse sus requisitos^{27,28} con el objetivo de normalizar los requerimientos técnicos necesarios para los procesos de inscripción y renovación del registro de los medicamentos comercializados en el país. Estos informes recogen la experiencia internacional y nacional sobre la seguridad de un producto a partir de su registro, lo que es importante para facilitar la evaluación de señales de seguridad en su uso, como por ejemplo, la detección de RAM de baja frecuencia de aparición, de aparición tardía, graves o mortales que ameriten cambios en las indicaciones de seguridad o bien, la toma de medidas con el objetivo de prevenirlas. Esta regulación es relevante para disponer de una visión real de la seguridad clínica, a través de una estrecha vigilancia, sobre todo, en los primeros años de comercialización, como tarea compartida entre las ARN y los titulares del registro a tono con las ANR de países desarrollados y de las tendencias más modernas.

Para la implementación del Reglamento, a inicios de 2008, fueron publicados por el CECMED los Requisitos para la comunicación expedita y periódica de eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos incluyendo vacunas durante la comercialización,²⁹ con el objetivo de normalizar los requisitos técnicos necesarios para recibir y analizar de forma oportuna las señales de seguridad durante la comercialización, para la adopción de medidas sanitarias dirigidas a prevenir riesgos para la salud pública dentro de plazos requeridos.

A tono con el desarrollo actual del sistema, se actualizó la regulación de 2000 sobre EACI [“Directrices para la investigación de los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI)”].³⁰ Con esto se fortaleció la metodología de investigaciones conjuntas, considerando las recomendaciones de OMS/Organización Panamericana de la Salud (OPS) y adecuada a las condiciones cubanas, que incorporó un algoritmo de identificación de la causa del evento/etapa de la investigación. Se actualizó el modelo de reporte específico para vacunas.

Un conjunto de nuevas disposiciones reguladoras promulgadas por el CECMED sobre buenas prácticas y la actualización de otras de los años noventas trajeron como consecuencia el fortalecimiento de la vigilancia a los niveles de fabricación y distribución, aspecto de gran importancia por la amplia producción de medicamentos en el país, entre ellas:

- Buenas Prácticas de fabricación de Productos Farmacéuticos, 1992³¹ con actualizaciones en 2000³² y 2006;³³
- Buenas Prácticas de Distribución, 1998³⁴ y 2006;³⁵
- Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas, 2000,³⁶ con su Reglamento en 2002³⁷ y su actualización, 2007.³⁸

En ellas, se destacan las responsabilidades de la vigilancia para cada una de las instituciones con operaciones de fabricación, distribución, importación y exportación de medicamentos.

Como elemento operativo de respuesta a las acciones reguladoras de la vigilancia es necesario ubicar las disposiciones sobre retirada y destrucción de los productos defectuosos del mercado, que corresponden a medidas sanitarias requeridas cuando se detectan por el sistema productos no conformes en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. Sobre este tema fueron dictadas^{39,40} por el CECMED en 2000 las instrucciones 6 y 7, esta última actualizada posteriormente⁴¹ para normalizar los métodos a emplear por el CECMED para confirmar que las destrucciones han sido efectuadas y que los productos defectuosos no constituyen riesgo.

El Reglamento del Sistema de Vigilancia Postcomercialización de FARMACUBA,⁴² es relevante como respaldo metodológico del sistema de los distribuidores de QUIMEFA desde finales de 2004 (actualmente en fase de actualización) que incluye la misión, alcance, organización, objetivos, funciones, relaciones, comunicación y documentación del sistema, así como un conjunto de procedimientos sobre los planes de aviso que desarrollan sus empresas en respuesta a medidas reguladoras. Las tablas 3 y 4 muestran las bases del sistema de vigilancia y otras regulaciones que contribuyeron al fortalecimiento de ella.

c) Funcionamiento operativo del Sistema de Vigilancia para Vacunas

Para comprender cómo el sistema vigente vigila las vacunas durante el tránsito en la cadena del medicamento, conviene referirse primero a las particularidades de su distribu-

ción, dadas en que se distribuyen a los vacunatorios en policlínicos, escuelas y otros puntos para su administración, en lugar de los establecimientos tradicionales de distribución minorista para medicamentos en farmacias y puntos de venta, siendo relevante la vigilancia en los lugares en los que se administra (Fig. 1). se muestra un esquema de la distribución de vacunas con la vigilancia correspondiente.

La vigilancia que se aplica para las vacunas es por una parte, la misma que para medica-

mentos, en la que intervienen los efectores centrales y el sistema de vigilancia de fabricantes, seguido del de los importadores, exportadores y el de los distribuidores mayoristas subordinados a QUIMEFA con la Red de Farmacoepidemiología del CDF reforzada por el BRPS y adicionalmente, el subsistema de vacunas, liderado por el Vice-ministerio de Higiene y Epidemiología y el jefe del Programa de Inmunización a los niveles nacional, provincial, municipal y de las áreas de salud.

Tabla 3. Disposiciones legales y metodológicas de sustento para el Sistema de Vigilancia de Medicamentos y Vacunas.

Año	Reguladora	Disposición	Legal.
1983	Ley de la Salud Pública.		Gaceta Oficial República de Cuba. 1983-08-15.
1988	Reglamento Ley de la Salud Pública.		Gaceta Oficial República de Cuba. 1988-02-22.
2000	Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y Diagnosticadores.		MINSAP. Resolución No. 170/2000.
2000	Responsabilidad de los titulares del Registro en la Vigilancia Postcomercialización.		CECMED. Instrucción No. 5.
2000	Control de los Eventos Adversos Consecutivos a la Inmunización.		CECMED. Resolución No. 39/2000.
2002	Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas.		BRPS. Resolución No. 05/2002.
2002	Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.		MINSAP. Resolución No. 51/2002.
2004	Reglamento del Sistema de Vigilancia Postcomercialización de FARMACUBA.		FG-RG-011-002. Noviembre de 2004.
2007	Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano durante la Comercialización.		BRPS. Resolución No. 04/2007.
2007	Requisitos para la Presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos.		CECMED. Resolución No. 81/2007.
2008	Requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos incluyendo vacunas durante la comercialización.		CECMED. Resolución No. 03/2008.
2008	Directrices para la investigación de los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI)". Regulación No. 17-2008 (Actualiza las del 2000).		CECMED. Resolución No. 127/2008.

Tabla 4. Disposiciones reguladoras que han contribuido al fortalecimiento de la vigilancia.

Año	Reguladora	Disposición	Legal
1998	Metodología para el otorgamiento de la Licencia de Producción, incluyendo los productores de productos biológicos y vacunas. Actualiza Inst. MINSAP No. 2/1996.		Instrucción CECMED No. 05/1998.
2000	Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Farmacéuticos. Actualiza Norma Cubana NC 26-211:92.		Resolución MINSAP No. 167/2000.
2000	Instrucciones para la recogida de medicamentos defectuosos del mercado y en especial de vacunas.		Instrucción CECMED No. 06/2000.
2003	Métodos efectivos para la destrucción de vacunas.		Circular CECMED No. 02/2003.
2006	Confirmación por el CECMED de Medicamentos Defectuosos (Actualiza Inst. 7/2000 sobre destrucción de productos defectuosos en especial vacunas).		Instrucción CECMED No. 02/2006.
2006	Lineamientos para las Buenas Prácticas de Distribución de productos farmacéuticos y materiales. Reg. 11-2006 (Actualiza Reg. 11/1998).		Resolución CECMED No. 29/2006.
2007	Reglamento del Sistema de Licencias de Operaciones Farmacéuticas y Certificaciones de BPF (Actualiza Res. BRPS No. 1/2002 y 2/2006).		Resolución BRPS No. 02/2007.

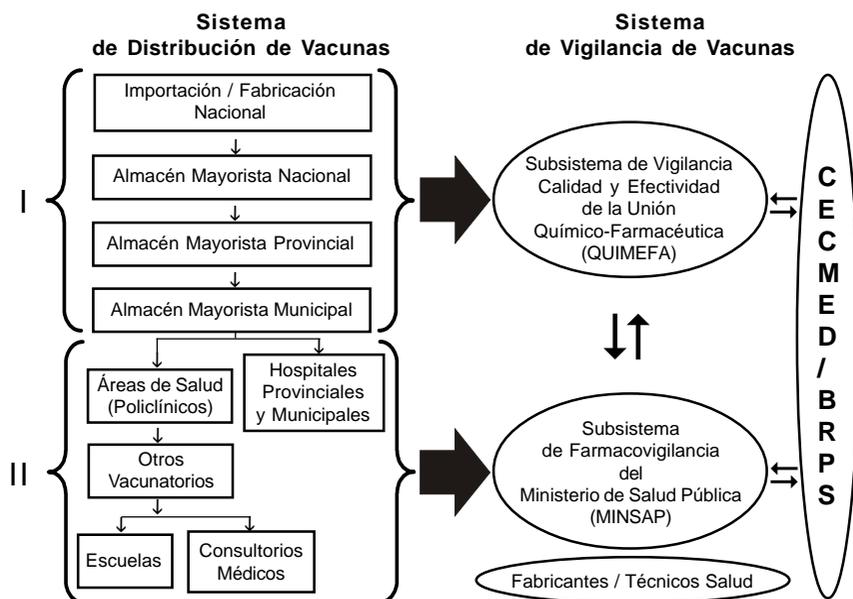


Fig. 1. Secuencia de distribución y vigilancia de vacunas. I MINBAS. II MINSAP.

La base del sistema está constituida por los que notifican de forma voluntaria y espontánea, de acuerdo con su responsabilidad tal y como está establecido para los técnicos y profesionales de la salud y espontánea para la población y los consumidores.

El sistema de vigilancia postcomercialización de QUIMEFA, al que pertenece la red de distribución mayorista posee tres niveles: municipal, provincial y nacional (Fig. 2).

El MINSAP como máximo responsable de la vigilancia de los productos farmacéuticos dispone de los sistemas de farmacovigilancia para medicamentos a cargo de la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia del CDF (subordinado al BRPS), por una parte, al subsistema de vigilancia de vacunas operado por el Viceministerio de Higiene y Epidemiología y

el Jefe del Programa de Inmunización. La figura 3 muestra la interacción de los subsistemas de las distintas dependencias del MINSAP a los niveles sectorial, municipal, provincial y nacional. En ella no se ha representado el CECMED para tratar independientemente las acciones de coordinación.

Con el trabajo conjunto del CDF y el BRPS, se realiza por la Red de Farmacoepidemiología la vigilancia activa en los 169 municipios del país, con actividades de seguimiento y control e información sistemática a sus homólogos en la provincia, los que consolidan los datos recibidos y a su vez, tributan al CDF y al BRPS en su condición de Red de Farmacoepidemiología. Debe destacarse que esta red desarrolla actualmente un trabajo conjunto con los jefes de programa de inmunización

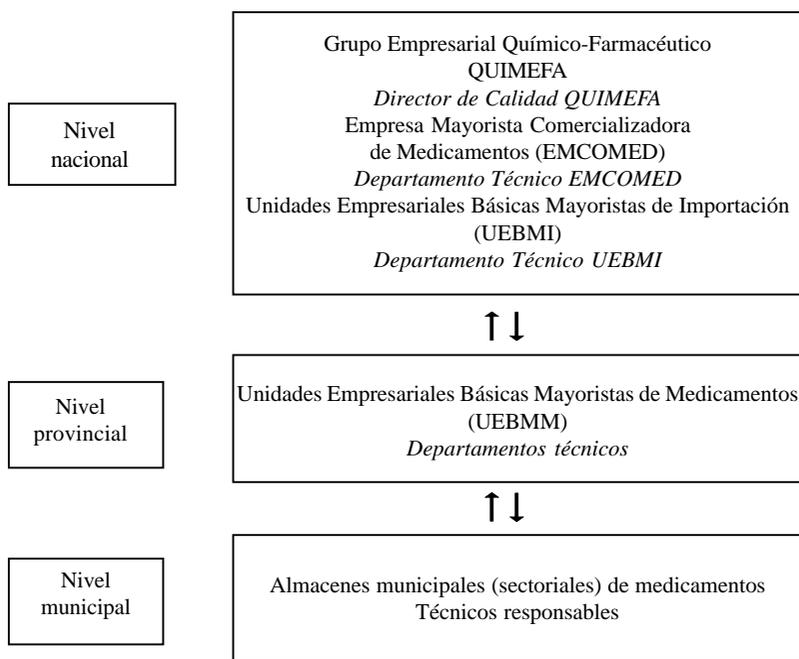


Fig. 2. Subsistemas de vigilancia del MINSAP. Sistema de Vigilancia del Ministerio de la Industria Básica (QUIMEFA/MINBAS).

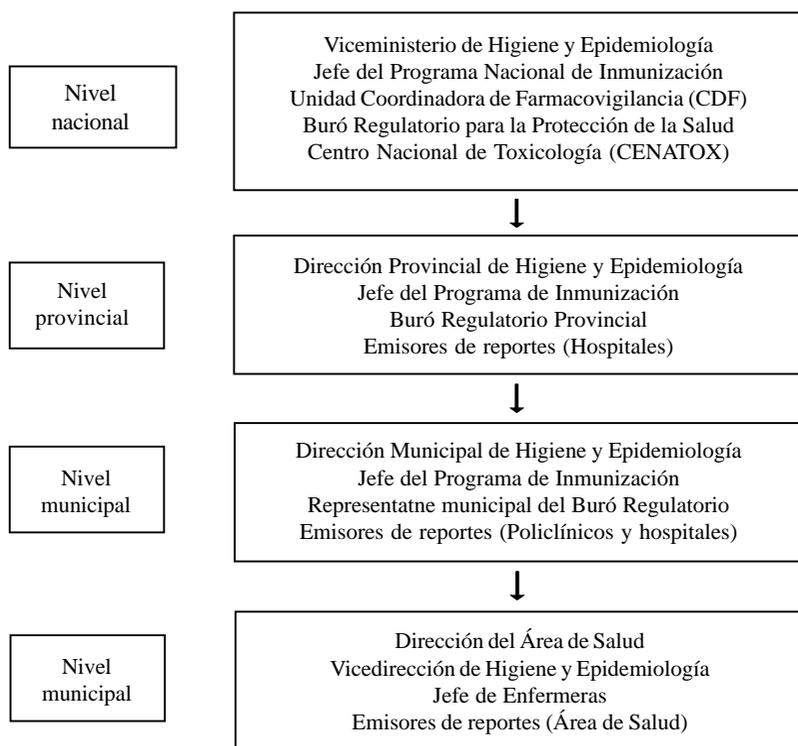


Fig. 3. Subsistemas de vigilancia del MINSAP.

en las investigaciones de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación.

El subsistema de vigilancia para vacunas opera de acuerdo con los mismos niveles y personal que labora en los programas de inmunización, a saber, médicos, enfermeras y otros profesionales en áreas de salud, policlínicos y otros vacunatorios, hospitales municipales y provinciales y con los funcionarios de las direcciones de higiene y epidemiología y jefes del programa de inmunización a todos los niveles. Las notificaciones fluyen desde la base hasta el sistema estadístico y los efectores centrales.

El CENATOX envía sus informaciones al CECMED.

Actualmente, en el nivel central trabajan conjuntamente el CECMED y el BRPS en la investigación de eventos adversos y el fortalecimiento del sistema. Corresponde al CECMED el análisis de la información que producen los componentes del sistema y la toma de medidas sanitarias nacionales ante las alertas.

En cada nivel se intensifica y organiza una mayor interrelación entre los responsables del Programa de Inmunización, Centros Territoriales de Toxicología, Direcciones Provinciales y Municipales de Salud, Centros Provinciales y Municipales de Higiene y Epidemiología, Distribuidores Mayoristas y otros, para mejorar el Sistema, tomar deci-

siones más efectivas y optimizar el control y la fiscalización de las medidas tomadas.

Para la notificación de medicamentos está vigente el modelo de recogida de sospecha de RAM y para vacunas, la encuesta epidemiológica de eventos adversos a la vacunación, ambos oficiales en el sistema de documentación del MINSAP. Para la vigilancia de calidad, como parte del sistema de vigilancia, se utiliza por FARMACUBA la “Notificación de Quejas o Reclamaciones” o ambas y por el CECMED la Boleta de Notificación de Sospechas de Fallas de Calidad y Efectividad y la de Medicamentos Fraudulentos. Los datos de calidad se emplean durante la evaluación e investigación de las sospechas, en busca de asociaciones entre lotes con problemas de calidad y RAM.

d) Resultados del Sistema

Todos los subsistemas mantienen sus estadísticas y emiten informaciones periódicas con frecuencias definidas. Hacen públicas las informaciones mediante informes, boletines y mediante su inserción en los sitios web de las instituciones que los poseen. La tabla 5, muestra los resultados del trabajo en el trienio 2006-2008. En la etapa, se destacan las tasas elevadas de notificación y respuestas consecuentes de medidas sanitarias de respuesta en la red de distribución, fabricantes e importadores. La participación conjunta de los subsistemas de vigilancia con la coordinación del CECMED en ese período, ha generado 159 investigaciones a nivel nacional asociadas a problemas de seguridad, eficacia y calidad, la adopción de acciones reguladoras, entre ellas, cinco asociadas a vacunas, ocho comunicaciones de

Flujograma de Notificaciones

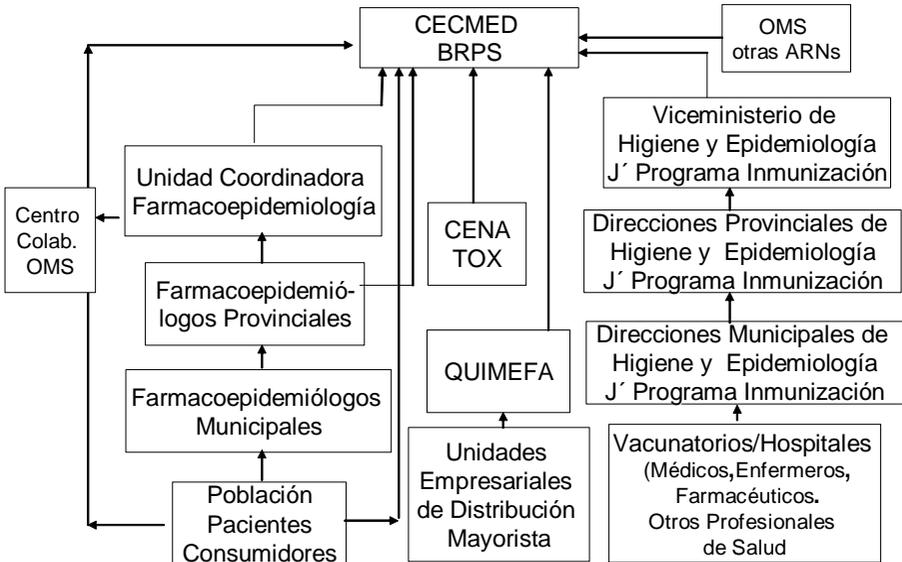


Fig. 4. Flujograma de notificaciones e informaciones de la vigilancia.

Tabla 5. Estadísticas de la vigilancia postcomercialización. 2006-2008.

Subsistema	Año		
	2006	2007	2008
Unidad coordinadora (CDF)			
Reportes	8 261	6 928	7 203
Tasa de notificación x millón habitantes	735	615	640
Notificaciones baja frecuencia	2 781	2 953	2 738
■ Leves	3 550	4 547	3 298
■ Moderadas	3 262	3 510	3 784
■ Graves	95	185	105
■ Mortales	20	19	16
Higiene y Epidemiología (ESAVI)			
Eventos adversos notificados	2 010	2 152	2 994
Dosis de vacunas aplicadas	3 691 060	3 691 060	3 991 788
Tasa notificación x 100 000 dosis	54,5	54,5	75
QUIMEFA			
Planes de aviso de retirada	54	36	41
Planes de aviso de retención	15	20	20
Planes de aviso de liberación	5	7	3
Total	74	63	64
CENATOX			
Consultas toxicológicas	2 771	2 961	2 961
Pacientes intoxicados por medicamentos	932	895	(62 ^a)1 247
CECMED			
Investigaciones realizadas	(3 ^b)54	(1 ^b)57	(4 ^b)48
Acciones reguladoras	72	50	46
Medidas sanitarias de seguridad	(4 ^b)55	39	37
Comunicaciones de riesgo	(1 ^b)5	2	1
Cartas de advertencia	6	6	(1 ^a)2
Decomisos	6	3	6

^aReacciones adversas a medicamentos. ^bAsociadas a vacunas.

riesgo y la movilización de las empresas distribuidoras en 201 planes de aviso.

e) Principales retos y proyecciones del sistema

Las proyecciones para los próximos años son laborar en la integración de los programas, estructuras y subsistemas ya creados que permitan optimizar las informaciones recibidas y faciliten un incremento de la eficacia

en la toma de decisiones. Dentro de las tareas priorizadas se encuentran:

- Revisión, perfeccionamiento y armonización de la base legal y metodológica existente para optimizar interrelaciones, definición de responsabilidades de los diferentes subsistemas y garantizar la implementación,
- Fortalecimiento de las vías de emisión y transmisión de reportes en todos los niveles

de los distintos subsistemas de vigilancia (ESAVI, RAM, intoxicaciones),

- Desarrollo de los mecanismos efectivos de retroalimentación, tales como reuniones periódicas e información de resultados a los fabricantes/titulares de registro,
- Mejora de los mecanismos y vías de información de los resultados de cada subsistema y del sistema en general,
- Desarrollo de un sistema de vigilancia por parte de la red de farmacopepidemiología durante la ejecución de los ensayos clínicos en respuestas a condiciones impuestas durante el registro (fases III y IV),
- Revisión y actualización del Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación elaborado por el MINSAP en 1999,
- Elaboración, divulgación y fiscalización de Buenas Prácticas para Vacunatorios,
- Creación de un Observatorio de Seguridad de Medicamentos y Vacunas para el seguimiento e información de acontecimientos afines nacionales e internacionales,
- Creación de los Comités de Seguridad de Medicamentos y Vacunas a todos los niveles para facilitar los análisis locales.

Conclusiones

Las estructuras, bases metodológicas y organizacionales de todas las entidades integrantes del sistema cubano de vigilancia postcomercialización son funcionales y se han mantenido en desarrollo, alcanzando en la actualidad la fase de consolidación e integración. El sistema proporciona completa cobertura para la vigilancia durante el mercadeo y uso de medicamentos, particularmente para las vacunas, que disponen de un subsistema adicional.

Los retos que enfrenta el sistema cubano de vigilancia postcomercialización en cuan-

to a la vigilancia de los eventos adversos supuestamente atribuibles a la inmunización se asocian a su perfeccionamiento y elevación a niveles de organismos de regulación y países desarrollados.

Referencias Bibliográficas

1. OMS. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Octubre 2004. [Consultado 10 de marzo de 2009]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/7127.pdf>.
2. OMS. Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica. Departamento de Vacunas y Productos biológicos. WHO/V&B/99.10. Ginebra, 21-22 de enero de 1999. [Consultado el 7 de abril de 2009]. Disponible en: <https://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9933.pdf>.
3. MINSAP. Creación de la Comisión del Formulario Nacional. Decreto No. 11. La Habana, 30 de mayo de 1962.
4. Miguel A Galindo *et al.* Programa Nacional de Inmunización. Dirección Nacional de Epidemiología. MINSAP. La Habana: Editorial Servimpres: 1998.
5. Galindo BS, Sardiña MG, Rodríguez AP. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la República de Cuba. *Rev Cubana Med Trop.* 1999;jul-dic 51(3).
6. José D. Ramil y Miriam A. Gran. Sistema de Información Estadística de Eventos Adversos a la Vacunación. Ciudad de La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas. Oficinas del Ministerio. MINSAP: enero de 1999.
7. MINSAP. Creación del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica. Resolución No. 31. La Habana, 20 de septiembre de 1976.
8. MINSAP-MINFAR. Creación del Centro Nacional de Toxicología. Acuerdo conjunto MINSAP-MINFAR. La Habana, 15 de noviembre de 1986.
9. MINSAP. Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Resolución No. 73. 21 de abril de

1989. Disponible en: http://www.cecmec.sld.cu/Docs/Farm/DRA/DispGen/Res/Res_MINSAF-73-89.pdf.
10. MINSAP. Resolución Ministerial No. 120. Establecimiento de las funciones y atribuciones del CECMED, 1994. Disponible en: http://www.cecmec.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DispGen/Res/Res_MINSAF.pdf.
11. CECMED. Creación del Grupo de Vigilancia Post comercialización del CECMED. Resolución No. 43/ 2001. La Habana, 5 de octubre de 2001.
12. MINSAP. Creación del Centro Nacional de Distribución y Consumo de Medicamentos. Resolución No. 44. La Habana, 20 de mayo de 1996.
13. MINSAP. Cambio de nombre del Centro Nacional de Distribución y Consumo de Medicamentos por el de Centro de Desarrollo de la Farmacopepidemiología. Resolución No. 138. La Habana, 23 de septiembre de 1998.
14. MINSAP. Cambio de Nombre del CNVF por el de Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia. Resolución No. 7. La Habana, 17 de julio de 2001.
15. Centro para el Desarrollo de la Farmacopepidemiología. Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia. Disponible en: http://www.cdf.sld.cu/fv/index_fv.htm.
16. MINSAP. Creación del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud. Resolución No. 132. La Habana, agosto de 1996.
17. MINBAS. Creación del Grupo Empresarial Químico Farmacéutico. Resolución No. 220. La Habana, 17 de mayo de 2001.
18. Sánchez C., Mora D. Desarrollo e implementación del sistema cubano de retirada de medicamentos defectuosos del mercado. CECMED Anuario Científico. 2005; Año 3 (1):76-83. Disponible en: www.cecmec.sld.cu/Docs/Anuario/AC%202005%20Vol-1.pdf.
19. MINSAP. Ley No. 41. Ley de Salud Pública, 15 de agosto de 1983. Disponible en: <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DispRes/Ley-41-83.pdf>.
20. MINSAP. Decreto Ley 189. Reglamento de la Ley de Salud Pública, 22 de febrero de 1988. Disponible en: http://www.cecmec.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DispGen/Res/Dec_Ley-189-88.pdf.
21. MINSAP. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. Resolución No. 51. La Habana, 20 de mayo del 2002. Versión 2006. [Consultado: 19 de enero de 2009]. Disponible en: http://www.cdf.sld.cu/fv/_normas_procedimientos_2006.pdf.
22. MINSAP. Política Farmacéutica Nacional Relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y los Diagnosticadores. Resolución Ministerial No. 170. La Habana, 4 de octubre del 2000. [Consultado 12 de enero de 2009]. Disponible en: (<http://www.cecmec.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DispGen/RegPolFarm.pdf>).
23. CECMED. Vigilancia postcomercialización y comunicación sistemática del desarrollo de la actividad de la Autoridad Nacional de Control. Instrucción 05/00. La Habana 29 de julio de 2000.
24. CECMED. Resolución 39/00 CECMED. Regulación 17/00. "Control de los eventos adversos consecutivos a la vacunación". La Habana, 29 de septiembre del 2000.
25. BRPS. Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas. Resolución 05/02. La Habana, 28 de agosto de 2002. [Consultado febrero 18 de 2009]. Disponible en: <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DispGen/Reg/BPR.pdf>.
26. BRPS. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. Resolución 04/2007. La Habana 16 de Octubre de 2003. Disponible en: http://www.cecmec.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DRA/LicFCD/Reg//Reg_LSOFCert_BPF.pdf.
27. CECMED. Requisitos para la Presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos. Resolución No. 81, La Habana, 2 de noviembre de 2007. <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/ResCECMED-81-07.pdf>. <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg49-07.pdf>.
28. Yañez RV, Sánchez CA. Nueva Regulación en Cuba sobre Requisitos para Informes Periódicos

- cos de Seguridad de Medicamentos. Anuario Científico CECMED, 2009; año 7(1)69-77.
29. CECMED. Requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la comercialización. Resolución No. 03/2008. La Habana, 14 de enero de 2008.
30. CECMED. Directrices para la investigación de los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). Resolución No. 127/2008. La Habana, 14 de noviembre de 2008. http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/Res_CECMED-127-08.pdf. http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_17-08.pdf.
31. CEN-MINSAP. Buenas Prácticas de Producción de Productos Farmacéuticos. Resolución Conjunta que pone en vigor la Norma Cubana NC 26-211:92. La Habana, 23 de marzo de 1992.
32. MINSAP. Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Farmacéuticos. Segunda Edición. Resolución No. 167. La Habana, 4 de octubre de 2000.
33. BRPS. Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Farmacéuticos. Tercera Edición. Resolución No. 16/2006. La Habana, 9 de junio de 2006.
34. CECMED. Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos Regulación 11-98. Resolución No. 4/98. La Habana, 20 de mayo de 1998.
35. CECMED. Buenas Prácticas de Distribución para productos farmacéuticos y materiales. Regulación 11/2006. Resolución No. 29/2006. La Habana, 19 de abril de 2006.
36. MINSAP. Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas. Instrucción No. 173/2000. La Habana, 4 de octubre del 2000.
37. BRPS. Reglamento del Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas. Resolución No. 01/2002. La Habana, 20 de febrero de 2002.
38. BRPS. Reglamento del Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y Certificaciones de BPF. Resolución No. 02/2007. La Habana, 3 de agosto de 2007.
39. CECMED. Retirada de Productos defectuosos del mercado. Instrucción No. 6/2000. La Habana, 6 de octubre de 2000.
40. CECMED. Destrucción lotes defectuosos. Instrucción No. 7/2000. La Habana, octubre de 2006.
41. CECMED. Confirmación de Destrucción por el CECMED de Medicamentos defectuosos. Instrucción No. 2/2006. La Habana, 12 de julio de 2006.
42. FARMACUBA. Reglamento del Sistema de Vigilancia Postcomercialización. Documento del Sistema de Calidad No. FG-RG-011-002. La Habana, 1ro de noviembre de 2004.

Recibido: 17 de junio de 2009.

Aceptado: 2 de octubre de 2009.

ESTRATEGIA PARA LA GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO EN EL CENTRO PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Aymé Suárez-Torra, Olga Lidia García-Cárdenas, Herminia Díaz-Terry, Loyda Oruña-Sánchez
y Jesús Saíz-Sánchez.

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

Resumen. La *gestión del conocimiento*, a partir de un conjunto de procesos y sistemas, busca que el *capital intelectual* de una organización aumente de forma significativa, mediante la administración de sus capacidades para la solución de problemas en forma eficiente. *Gestionar el conocimiento* implica la gestión de todos los activos intangibles que aportan valor a la organización para conseguir capacidades, o competencias esenciales, distintivas. El presente trabajo pretendió mostrar la estrategia para *gestionar el conocimiento* en el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Con este fin, a partir del objeto social, la misión y la visión de la institución, se realizó un diagnóstico de los sistemas de gestión de la calidad, recursos humanos y del conocimiento, establecidos en ella. Se analizó la interacción de la organización con los entornos externo e interno a través de una matriz DAFO y se establecieron pautas estratégicas que permiten aprovechar a la organización, los aspectos favorables para contrarrestar los desfavorables. Asimismo, se definieron los bloques que componen el *capital intelectual* del CECMED, lo que aporta las bases para establecer los indicadores que posibilitan realizar su medición. Además, se establecieron objetivos estratégicos para el Sistema de la Gestión del Conocimiento y la capacitación de los *recursos humanos* que permitirán reforzar las conexiones entre la investigación científica, la *gestión del conocimiento* y el desempeño económico de la entidad.

Palabras clave: gestión del conocimiento, capital intelectual, gestión de recursos humanos, capacitación.

Introducción

La *gestión del conocimiento* es un enfoque holístico que integra los conceptos clave derivados de las tres palabras protagonistas de la sociedad del conocimiento (información, conocimiento y aprendizaje): *capital intelectual*, *gestión del conocimiento* y *aprendizaje organizativo*, los cuales están alineados con la estrategia de la organización. Esta pro-

puesta de naturaleza estratégica ha sido concretada en la denominada triada conceptual que en su análisis define que: el *aprendizaje organizativo*, la *gestión del conocimiento* y el *capital intelectual* son conceptos relacionados y complementarios. Se puede decir que el *aprendizaje organizativo* es la base de una buena *gestión del conocimiento*, y esta es la base para la generación de *capital intelectual* y capacidades organizativas. Por lo que la *gestión del conocimiento* ocupa un lugar supremo en la obtención y desarrollo de ventajas competitivas para las organizaciones.¹

El gran reto de la *gestión del conocimiento* es que el conocimiento propiamente dicho no se puede gestionar como tal. Solo es posible gestionar el proceso y el espacio para la creación de conocimiento. La empresa del conocimiento es una empresa repensada donde existe liderazgo, confianza en las personas, todo lo cual se refleja en sistemas avanzados de formación, motivación, remuneración, etc. y también, desde luego, en el uso creativo de las tecnologías de la información.²

La *gestión del conocimiento*, a partir de un conjunto de procesos y sistemas, busca que el *capital intelectual* de una organización aumente de forma significativa, mediante la administración de sus capacidades para la solución eficiente de los problemas, con un objetivo final: generar ventajas competitivas sostenibles en el tiempo. Gestionar el conocimiento implica la gestión de todos los activos intangibles que aportan valor a la organiza-

ción para conseguir capacidades o competencias esenciales, distintivas.

La dirección estratégica ha sido un pilar importante en toda la historia de la Revolución y ha constituido el elemento central en el sistema de dirección de la economía cubana. Sin embargo, ante los nuevos paradigmas y las condiciones adversas en que vive el país, se hace necesaria una fuerte transformación de los elementos desarrollados en el mundo. Existen herramientas, como por ejemplo, el Cuadro de Mando Integral, los Mapas Estratégicos, etc., cuyas aplicaciones son aún incipientes y que necesitan de perfeccionamiento y adecuación a las condiciones de la economía cubana.³

La situación contextual de Cuba, caracterizada por la carencia de recursos financieros y materiales, ha hecho que el centro de atención se dirija hacia el perfeccionamiento en la gestión de los recursos intangibles, aprovechando su mayor riqueza, los *recursos humanos*. La *gestión del conocimiento* ha sido abordada desde diferentes ópticas con el propósito de facilitar y materializar, en forma dinámica, lo que ya está siendo concebido en los procesos de cambios organizacionales que se acometen. Se han llevado a cabo acciones dirigidas hacia el desarrollo de sistemas de indicadores,^{4,5} otras hacia el perfeccionamiento del proceso de captación de personal y también, se han diseñado herramientas que permiten gestionar el conocimiento.⁶⁻⁸

Los sistemas actuales de medición de gestión, que se basan principalmente en aspectos contables y financieros, han quedado obsoletos ante la necesidad de medir aspectos tales como la capacidad de innovación, la experiencia y la lealtad de los clientes, entre otros. Los métodos de control tradicionales no están preparados para medir el valor de los recursos humanos y otros medios

intangibles, como las competencias y habilidades de la organización.

El principal escollo que deben salvar los instrumentos de control es buscar la manera de contabilizar estos activos intangibles, situación que se hace realmente difícil con las técnicas contables tradicionales si se tiene en cuenta que hasta ahora no existe ningún método generalmente aceptado para la medición del *capital intelectual*, aunque los esfuerzos y avances de la investigación sobre el tema han sido importantes. Los métodos más reconocidos son los que emplean indicadores para medir aspectos que complementen las razones financieras hasta el momento conocidas.

Los modelos más conocidos internacionalmente de medición del *capital intelectual* tienen por objetivo servir como herramienta para identificar, estructurar y valorar los activos intangibles. También poseen un importante valor pedagógico, pero lo más significativo son los conceptos que están detrás de cada uno de ellos, así como su propio proceso de implantación. Coinciden en que el *capital intelectual* es un valor permanente que poseen las empresas en un conjunto de competencias propias humanas, tecnológicas y organizacionales de carácter intangible que influyen directamente en el proceso productivo y les aportan riquezas a la empresa y valor a los clientes.³

Existen tres áreas donde se encontrarían o residirían los activos intangibles para la generación de riquezas: las personas, los sistemas, así como los procesos organizativos y la relación de la empresa con su entorno. Los activos ubicados en cada una de ellas serían los denominados componentes del *capital intelectual* a saber: el humano, el estructural y el relacional.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el presente trabajo tuvo como objetivos, reali-

zar un diagnóstico de los sistemas de gestión de la calidad, los recursos humanos y el conocimiento, establecidos en el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED); definir los elementos que componen el *capital intelectual* de la organización y además, analizar la interacción de la organización con los entornos externo e interno a través de una matriz DAFO y trazar los objetivos estratégicos para de la *gestión del conocimiento* y capacitación de los recursos humanos en el Centro.

Métodos

Para la realización del diagnóstico se conformó un grupo de trabajo, perteneciente a la subdirección de Gestión Estratégica del CECMED. Se utilizaron herramientas de trabajo grupal tales como la tormenta de ideas, el método Delphi o consulta a expertos y la revisión de documentos institucionales. Se realizó una caracterización de la organización, mediante la revisión de su misión y visión y se llevó a cabo un diagnóstico del estado actual de los Sistemas de Gestión de la Calidad (SGC), de los Recursos Humanos (SGRH) y del Conocimiento (SGC).

Con el grupo de trabajo conformado, se identificaron los elementos que componen el *capital intelectual* de la organización y se realizó un análisis de los principales problemas relacionados con la *gestión del conocimiento*.

Después de realizadas estas actividades, se procedió a la determinación de las fuerzas externas e internas mediante la técnica de la matriz DAFO (debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades). A partir de esta última, se evaluaron diferentes alternativas de solución a los problemas encontrados y se trazaron los objetivos estratégicos para la *gestión del conocimiento* y capacitación de los *recursos humanos*.

Resultados y Discusión

Caracterización de la organización

El CECMED es el centro técnico especializado del Buró Regulatorio del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) para la protección de la salud pública cubana, que tiene entre sus principales funciones: asegurar que los productos farmacéuticos disponibles en el país posean la calidad, seguridad y eficacia requeridas, ya sean importados o de fabricación nacional; evaluar, registrar, inspeccionar, controlar y vigilar la calidad de los productos farmacéuticos y diagnosticadores y exigir el cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas, en correspondencia con las recomendaciones de la OMS.

Su misión consiste en garantizar la protección de la salud pública, asegurando mediante un sistema de regulación y control sanitario, que los medicamentos y diagnosticadores disponibles para uso humano, ya sean importados o de fabricación nacional, posean la seguridad, eficacia y calidad requeridas

Su visión consiste en consolidar al CECMED como una Autoridad Nacional Reguladora de medicamentos y diagnosticadores, reconocida nacionalmente y por sus homólogos internacionales, que trabaja para el cumplimiento de su misión con eficiencia y transparencia

Diagnóstico del Sistema de Gestión de la Calidad del CECMED

El CECMED tiene implementado un SGC desde 2006 por la NC ISO 9001, certificado en octubre de 2008, con procesos basados en sus funciones básicas como Agencia Reguladora, que abarcan todas las etapas del ciclo de vida de los medicamentos y diagnosticadores de uso humano, desde la investigación y desarrollo del producto hasta su post-comercialización.

El SGC está conformado por el personal, los procesos, la documentación, las in-

terrelaciones, así como por los recursos que se utilizan para garantizar la calidad de los servicios que presta el Centro. Estos recursos son asignados por la Dirección del CECMED para la realización de los procesos del SGC.⁹

Diagnóstico del Sistema de Gestión de los Recursos Humanos

El SGRH tiene en cuenta la identificación, detección o diagnóstico de los problemas o necesidades de formación y desarrollo y elaboración de la estrategia de superación y desarrollo en correspondencia con los objetivos de dirección establecidos por el organismo superior, así como la elaboración del plan anual de capacitación. Además se realiza la medición de la eficiencia y calidad del proceso respectivo.¹⁰

Diagnóstico del Sistema de Gestión del Conocimiento

El sistema de GC cuenta con una Unidad de Ciencia y Técnica del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, en estos momentos con Proyectos Nacionales e Internacionales, así como Ramales del MINSAP, publicaciones (trabajos en Revistas Nacionales e Internacionales), participación en eventos nacionales e internacionales, vinculación con el Movimiento del *Forum* Nacional de Ciencia y Técnica, la Asociación Nacional de Innovadores y Racionalizadores y las Brigadas Técnicas Juveniles.¹¹

Existe una permanente política editorial y de publicación implementada a través de una larga y sostenida edición de reconocidas publicaciones que son facturadas por la propia organización (Anuario Científico, INFOCEMED y Ámbito Regulador). Asimismo, cuenta con una página web y una intranet, para dar atención a las necesidades relacionadas con el cumplimiento de su objeto social.

Además, cuenta con un proyecto aprobado para la implementación de un Centro Virtual y un Diplomado en Reglamentación Farmacéutica aprobado en 2005, cuya primera edición se realizó en 2006.

Componentes del *capital intelectual*.

Se identificó que el *Capital Intelectual* está conformado por los bloques de capital humano, relacional y estructural. Las dimensiones de cada bloque se definieron de la forma siguiente:

Capital humano. Conocimiento, habilidades, educación, experiencia, formación, competencia individual que poseen las personas y los colectivos de trabajo, así como su capacidad de aprender y crear. El capital humano es la base para la generación de los otros dos tipos de capitales.

Capital relacional. Relaciones de la empresa con los agentes externos: clientes, proveedores, universidades, etc. y en el interior de la organización, como por ejemplo, en y entre los colectivos de trabajo.

Capital estructural. Organización, conocimiento sistematizado, estructura jerárquica, procedimientos, políticas comerciales, Investigación + Desarrollo, material de soporte logístico, sistemas computacionales, redes de apoyo, etc.

Estrategias para la *gestión del conocimiento*

Después de analizar la interacción de la organización con sus entornos externo e interno mediante una matriz DAFO (Tabla 1), e identificar los principales problemas relacionados con la *gestión del conocimiento*, se trazaron los objetivos estratégicos siguientes:

■ Realizar el diagnóstico de las necesidades de capacitación (DNC) y efectuar un análisis de las funciones que integran el contenido

Tabla 1. Matriz DAFO para analizar la interacción de la organización con sus entornos interno y externo e identificar los principales problemas relacionados con la *gestión del conocimiento*.

			Fuerzas internas	
			Fortalezas	Debilidades
MATRIZ DAFO			F1. El CECMED pertenece al Polo Científico del Oeste de la Capital. F2. Existen planes para lograr la superación profesional y la capacitación del personal. F3. Personal con categoría docente y de Investigación. F4. El centro cuenta con tres doctores en ciencias y 28 maestros en ciencias. F5. Diplomado en Reglamentación Farmacéutica acreditado en 2005. F6. Existe un SGC certificado desde 2008.	D1. Los métodos establecidos para el DNC no se cumplen correctamente. D2. No es un centro acreditado para impartir cursos de postgrado. D3. No tener aulas para impartir capacitación. D4. Insuficiencias en la evaluación de la efectividad de la capacitación. D4. Dificultades en el cumplimiento de la plantilla.
Oportunidades			Acciones ofensivas	Acciones adaptativas
O1. Relaciones con universidades y otros centros del país. O2. Presentación potencial de proyectos nacionales y de colaboración internacional. O3. El centro tiene relaciones profesionales con otros laboratorios y universidades en el extranjero.	F1O1. Elaborar proyectos de intercambio entre los centros del Polo Científico que posibiliten la obtención de categorías científicas y de maestrías y doctorados. F3O2. Elaborar proyectos de colaboración con universidades extranjeras para lograr la superación profesional del personal, la adquisición de recursos financieros y equipos de avanzada.	D2O1. Inscribir los cursos realizados en el CECMED en centros acreditados a impartir cursos de postgrado. D4O2. Presentar proyectos de intercambio que posibiliten la adquisición de medios de enseñanza.		
Amenazas			Acciones defensivas	Acciones de supervivencia
A1. Dificultades para la asignación de nuevas reservas científicas al centro, aún cuando se realiza el trabajo de captación en las universidades.	F2A1. Realizar gestiones para completar la plantilla y lograr la estabilidad de los recursos humanos necesarios para el trabajo en el Centro.	A1D4. Creación del Comité de Captación del CECMED. Aprobación de la nueva plantilla propuesta e implementación de esta con la descripción de los puestos de trabajo. Realizar conversatorios con los estudiantes de tercer a quinto años de las universidades y escuelas técnicas para vincularlos al Centro con vistas a ofrecer oportunidades de tesis y lograr su motivación para trabajar en el Polo Científico.		

de trabajo de todos los trabajadores del CECMED. Para ello, se debe utilizar un sistema de métodos de investigación de problemas educativos (conocimientos, habilidades y actitudes) en el que se destaquen las encuestas, los cuestionarios, las entrevistas, las reuniones de trabajo creativo (en grupo) y la evaluación individual del desempeño.

■ Elaborar la proyección estratégica hasta el 2010 y el Plan Anual de Capacitación: Se considera como *estrategia*, la vía mediante la cual se organizan las *acciones*, de forma estructurada y con posibilidades de cambio, que den respuestas a las necesidades o carencias detectadas y propicien el mejoramiento profesional de los recursos humanos.

■ Gestionar el completamiento de la plantilla y lograr la estabilidad de los recursos humanos necesarios para el trabajo en el CECMED. Para ello, se debe trabajar en la implementación de un Comité de Captación.

■ Dar continuidad al Diplomado en Reglamentación Farmacéutica acreditado, así como sostener y mejorar la calidad de los postgrados impartidos.

■ Continuar gestionando la acreditación e implementación de la Maestría en Reglamentación Farmacéutica presentada en el Ministerio de Educación Superior.

■ Poner en marcha el proyecto para la implementación de un Centro Virtual de recursos para la labor docente y científico técnica en regulación de productos y servicios de salud.

■ Aplicar la Resolución 29 de 2006 del Ministerio del Trabajo y la Seguridad Social, referente al pago a los instructores que utiliza la organización de forma eventual o permanente para capacitar a sus trabajadores. Con el objetivo de reducir los gastos y propiciar un gran ahorro en términos económicos por concepto de capacitación, se propone aplicar una estrategia consistente en enviar la

menor cantidad posible de personas a recibir aquellos cursos de interés que no sean gratuitos para que posteriormente a su regreso, los impartan a sus colectivos y a otros interesados en el CECMED.

La estrategia de formación y desarrollo de los recursos humanos de la organización implementada en la organización puede ser revelada detalladamente mediante un mapa para la representación del conocimiento (Fig. 1).

Conclusiones

Según la literatura consultada, hasta ahora no existe ningún método generalmente aceptado para la gestión del conocimiento y la medición del capital intelectual.

Se analizó la interacción de la organización con los entornos externo e interno a través de una matriz DAFO y se establecieron pautas estratégicas que permiten aprovechar a la organización, los aspectos favorables para contrarrestar los desfavorables. Asimismo, se definieron los bloques que componen el *capital intelectual* del CECMED, lo que aporta las bases para establecer los indicadores que posibilitan realizar su medición. Además, se establecieron objetivos estratégicos para el Sistema de la Gestión del Conocimiento y la capacitación de los *recursos humanos* que permitirán reforzar las conexiones entre la investigación científica, la gestión del conocimiento y el desempeño económico de la entidad.

Referencias Bibliográficas

1. Bueno E. Enfoques principales y tendencias en Dirección del Conocimiento. (Knowledge Management). Capítulo: Gestión del Conocimiento: desarrollos teóricos y aplicaciones. Ediciones la Coria: Cáceres. 2002.
2. Arbonés LA. El conocimiento no se puede gestionar. [Consultado: 14 de enero de 2002]. Disponible en: <http://dois.mimas.ac.uk/DoIS/data/Articles/juljuljiky:2000:v:4:p:3639.html>.

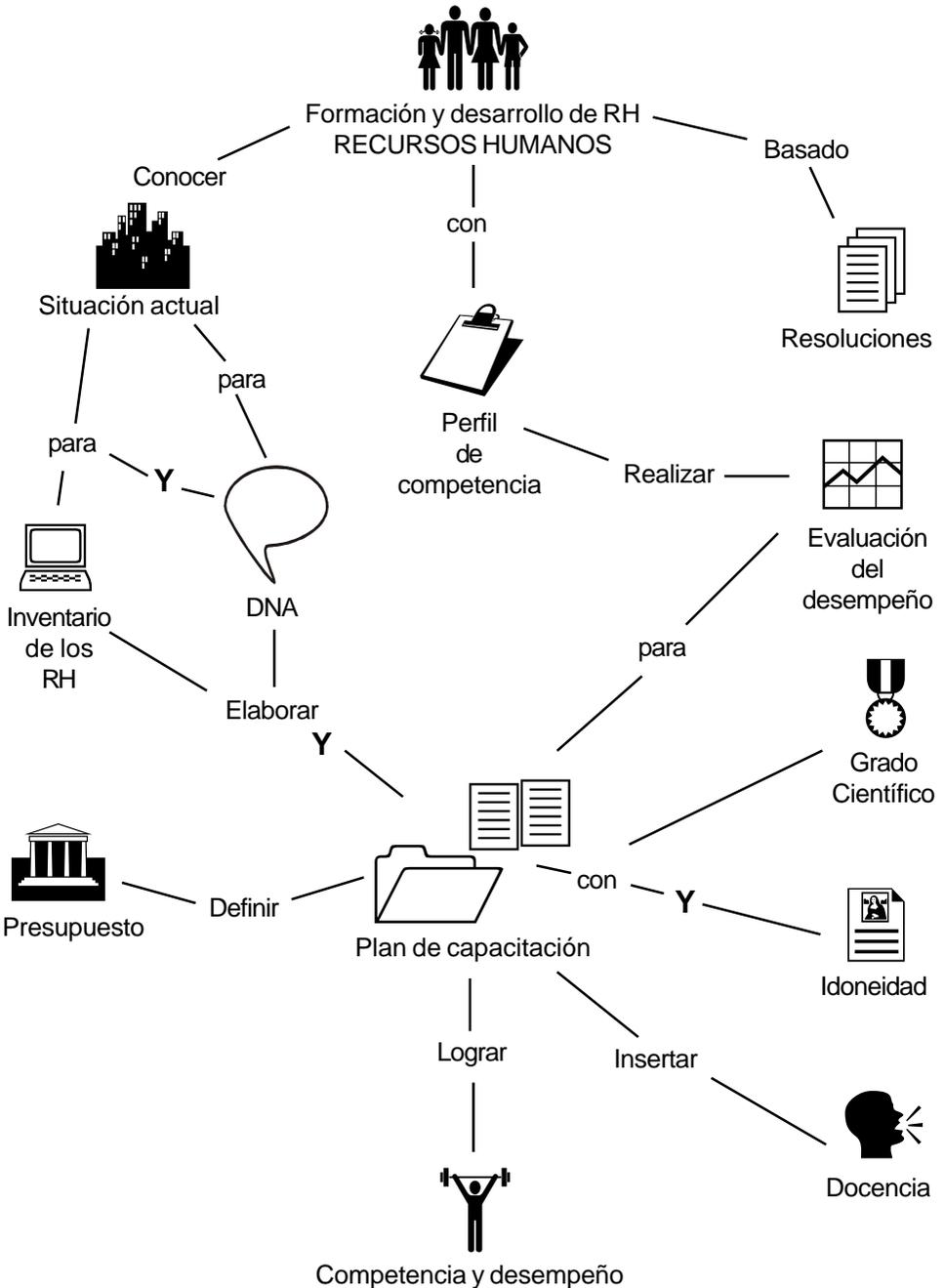


Fig. 1. Mapa para la representación del Conocimiento.

3. López A. Propuesta metodológica para hacer corresponder la Gestión por Competencias con los objetivos estratégicos de las organizaciones. Tesis presentada en opción al grado científico de doctor en Ciencias Técnicas. Instituto Superior de Ciencias y Tecnologías Aplicadas, Ciudad de La Habana, 2008.
4. López A y Fernández E. El efecto de apalancamiento por Capital Intelectual. Una propuesta de cálculo. IBERGECYT, Capitolio Nacional, Ciudad de La Habana, 2006.
5. Artilles S, Candelaria MC, Pojuan Dante G. Propuesta de modelo de gestión y conocimiento para la empresa cubana. Metánica, Palacio de Convenciones, Ciudad de La Habana, 2007.
6. López A, Arjona O, Martín J, Moré E. La Gestión del Conocimiento orientado al desarrollo sostenible de las instituciones. Un ejemplo concreto. Contribución a la educación y la protección ambiental. 5to. Taller de la Cátedra de Medio Ambiente. Instituto Superior de Ciencias y Tecnologías Aplicadas, Ciudad de La Habana, 2004.
7. González A, Arencibia A, Viant E, Vázquez E, López C. Los mapas de competencias de los servicios de consultoría de Gestión del Conocimiento, redes de organizaciones y energía. IBERGECYT, Capitolio Nacional, Ciudad de La Habana, 2006.
8. Arencibia A y González A. La introducción de los Dominios del Conocimiento en Energía como herramienta de la Gestión y su impacto en el Capital Intelectual de Cubaenergía. Metánica, Palacio de Convenciones, Ciudad de La Habana, 2007.
9. Frias G y Ysa AM. Diseño del Proceso de Medición, análisis y mejora para el perfeccionamiento de los servicios en la autoridad reguladora de medicamentos, Anuario Científico CECMED. 2006; Año 4:81-91.
10. Tapia M Actividad Académica. Anuario Científico CECMED. 2008; Año 6:147-156.
11. Pérez E *et al.* La actividad científico técnica, un impulso al fortalecimiento de la autoridad reguladora de medicamentos de Cuba. Anuario Científico CECMED. 2008; Año 6:141-146.

Recibido: 22 de junio de 2009.

Aceptado: 16 de octubre de 2009.

LA GESTIÓN DE INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN EN EL CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Herminia Díaz-Ferry, Aymé Suárez-Torra y Loida Oruña-Sánchez.

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.
Correos electrónicos: herminia@cecmed.sld.cu; loida@cecmed.sld.cu

Resumen. Las diversas actividades de la gestión de conocimiento se apoyan en las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC). El desarrollo alcanzado por estas tecnologías y su aplicación, marcan notablemente la sociedad donde son utilizadas. El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), es la autoridad reguladora de medicamentos cubana, encargada de velar por la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y los diagnosticadores para uso humano. El empleo de aquellas en el CECMED y su influencia en el desarrollo de la gestión de conocimiento entre los profesionales y clientes del sector farmacéutico son los principales aspectos abordados en este trabajo. Con la aplicación de esas tecnologías, se logra un mayor fortalecimiento de la base legal reguladora en materia de medicamentos, así como en la gestión de la divulgación de las regulaciones de este sector y su impacto final en la población al disponer de productos seguros y eficaces.

Palabras clave: gestión de información, gestión de conocimiento, tecnologías de la información y la comunicación.

Introducción

La información, constituye un factor clave para el progreso social, político y económico en cualquier esfera de la sociedad; es un recurso estratégico determinante en la competitividad de las organizaciones y sustento de los procesos para la toma de decisión. La información es el elemento capaz de crear conocimiento y satisfacer las necesidades de las personas y de las instituciones; razón por la cual adquiere una gran importancia para el desarrollo, equilibrio y adaptabilidad de los sistemas-organizaciones, sectores, países, etc.

Hoy el hombre está inmerso en una Sociedad de la Información que se ha visto concretada en la creación de una red mundial de

información: Internet, el más amplio medio de comunicación que ha existido. Ella y en especial, los servicios de la World Wide Web (WWW), son herramientas muy eficaces para la difusión de información que permiten el acceso a millones de páginas de contenidos textuales y multimedia.

Sin embargo, la disponibilidad de la información suele ser tan amplia que desorienta y perturba finalmente al usuario, que se ve sobrecargado ante la cantidad de información potencial, dispersa y a veces, poco relevante y carente de validación. Esto solo puede tener solución a través de herramientas especializadas de recuperación de información y por medio de servicios con alto valor agregado que brinden la información pertinente que el usuario necesita realmente.

Las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) son incuestionables, forman parte indisoluble de la cultura tecnológica actual. Amplían las capacidades físicas y mentales de las personas, así como las posibilidades de desarrollo social.¹

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el principal objetivo de este trabajo consistió en demostrar la importancia de la utilización de las TIC en el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) y su positiva influencia en el desarrollo de la gestión de conocimiento entre los profesionales, clientes del sector biofarmacéutico y la población hacia la cual va dirigido el control y aseguramiento de la calidad de los medicamentos, productos biológicos y diagnosticadores.

Métodos

Se emplearon métodos teóricos y empíricos. Los primeros posibilitaron descubrir, analizar y sistematizar los resultados, para llegar a conclusiones confiables que permitieran resolver el problema. Fueron utilizados los siguientes:

- La sistematización para lograr la organización de la información recopilada a través de la revisión bibliográfica, lo que permitió la construcción del marco teórico presentado, basado en los diferentes enfoques y modelos.

- El histórico-lógico para analizar el comportamiento del objeto de estudio en el tiempo, la evolución del sistema de gestión establecido en el CECMED, así como sus nexos y relaciones esenciales.

- El análisis-síntesis para sistematizar la información contenida en textos de carácter científico y pedagógico y en los documentos elaborados para estos fines.

- El inductivo-deductivo que permitió adquirir un conocimiento sobre la realidad para identificar regularidades y realizar generalizaciones. Los métodos empíricos empleados permitieron descubrir y acumular un conjunto de valiosas informaciones. Fueron utilizadas la observación científica, la entrevista y la revisión bibliográfica, las cuales aportaron información sobre las principales insuficiencias, ventajas y desventajas del objeto de estudio.

Resultados y Discusión

Fue revisado el estado del arte en relación con las TIC. Hoy día, no se puede hablar de educación, ni de cultura, ni de desarrollo, si no se aplican eficientemente y en todas las esferas de la sociedad estas tecnologías. La informatización forma parte de la lucha por elevar la calidad de vida del pueblo y lograr una sociedad cada vez más desarrollada, justa, equitativa y solidaria.

Cuba, con un proyecto de desarrollo que tiene como pilares la justicia social, la participación popular, la equidad y la solidaridad, ha diseñado e iniciado la aplicación de estrategias que permiten convertir los conocimientos y las TIC en instrumentos a disposición del avance y las profundas transformaciones revolucionarias. Numerosos son los logros que se han alcanzado hasta el momento como resultado de los grandes esfuerzos realizados por el gobierno cubano, al punto que se puede decir que ellas se han insertado en casi todas las ramas de la sociedad cubana. Actualmente, se sigue perfeccionando el trabajo y ampliando el radio de acción de las TIC en beneficio de todas las personas. Se habla y planifican metas ambiciosas que están a la altura de los países del primer mundo y que hoy el país está muy cerca de alcanzar. Un ejemplo se tiene en la industria cubana de *software*, que conjuntamente con la Universidad de las Ciencias Informáticas y otras empresas también productoras de esas herramientas, viene dando grandes pasos en ese sentido.

Desde hace años, en el Centro de Cibernética Aplicada a la Medicina, se corroboró, la necesidad de utilizar metodologías adecuadas para diseñar soluciones informáticas en el sector de la salud, que garantizaran mayor productividad y mejor calidad, aprovechando los avances y métodos actuales de la Ingeniería de Programación.² Por esto, se requieren profesionales con elevada competencia en el sector de la información médica y a su vez, gran dominio de las TIC para lograr resultados estandarizados de los trabajos científicos en el área de salud, ya que en su utilización responsable, adecuada y optimizada, se apoya un servicio social que se brinda a la población en un sector tan sensible para el bienestar del ser humano y de la sociedad.³

Cuando se hace referencia a la informatización de la sociedad cubana, se habla de la aplicación ordenada y masiva de tales tecnologías en todos los sectores, mediante su uso racional y adecuado en aras de lograr una mejor eficacia y eficiencia y, por ende, mayor generación de riquezas y el aumento de la calidad de vida de los ciudadanos. Ha sido un interés permanente del estado cubano el desarrollo de las TIC, pues desde la década de los sesentas del pasado siglo, se comenzaron a introducir las primeras minicomputadoras y a preparar a los profesionales.

Es necesario insistir en que las TIC deben considerarse “herramientas” a la disposición de la humanidad. De esta forma es que se les podrá aprovechar y usar como medios para aumentar la calidad de vida del hombre y garantizarle mayor cultura, educación y oportunidades económicas.

El conocimiento es uno de los recursos estratégicos de la Sociedad de la Información en la que se está inmerso y la base fundamental de la futura Sociedad del Conocimiento que se desea alcanzar.

Para poder llegar a ella, se ha de ser capaces de adquirir y utilizar el capital intelectual del que se disponga, pero también es necesario, y de forma primordial, de transferirlo en beneficio de la propia sociedad para que, además de que pueda ser utilizado por ella, constituya un medio que ayude al desarrollo, generando a su vez, más conocimiento.

Un conocimiento es un valor agregado y su utilidad; es lo que aparece cuando se aplica a una acción concreta y compartida con otros en una situación determinada. El conocimiento es más valioso si se completa con el de otros dentro de un entorno que fomente la construcción conjunta en actividades beneficiosas para cada uno de modo diferente o según las necesidades o demandas respectivas, dentro de la actual sociedad de la red y de los flujos.⁴

El trabajo ha permitido corroborar el alcance del empleo de las TIC en el CECMED, lo que se ha puesto de manifiesto a través de las ventajas siguientes:

- Facilitación de la comunicación entre los especialistas y la industria biotecnológica.
- Mejora de la cooperación y colaboración entre distintas entidades nacionales, así como con organismos internacionales como la OMS, OPS y otras agencias reguladoras de medicamentos (ARM) de otros países de la Región.
- Eliminación de las barreras de tiempo y espacio al reducir el período de evaluación de los diferentes trámites y disponer de bases de datos automatizadas para el seguimiento de la evaluación de las funciones básicas de una ARM tales como el registro de medicamentos, ensayos clínicos, liberación de lotes, vigilancia postcomercialización, reglamentación farmacéutica y la actividad de los laboratorios nacionales de control.
- Incremento de la producción de bienes y servicios de valor agregado, al facilitar la salida al mercado en un menor tiempo de medicamentos, productos biológicos y diagnosticadores seguros y eficaces para el consumo humano.
- Aumento de las respuestas innovadoras ante los retos del futuro, al posibilitar un acceso igualitario a la información y al conocimiento.

En resumen, las TIC están marcadas por la manipulación de información y han favorecido que el *capital intelectual* sea en estos momentos un activo intangible con muy alto valor agregado.^{5,6}

El CECMED asegura el funcionamiento regulatorio de un sector muy grande de la sociedad cubana constituido por las empresas farmacéuticas y biofarmacéuticas.

La utilización de las TIC en el CECMED permite disponer de una biblioteca electrónica, una intranet que brinda diferentes servicios a los propios especialistas del Centro y de una pági-

na web para los usuarios y clientes externos constituidos por los centros productores y de informatización de Salud Pública y todos aquellos elementos del sector hacia los cuales genera una base legal reguladora en materia de medicamentos, alertas farmacológicas, buenas prácticas en diversas materias tales como producción, distribución, ensayos clínicos, etc., haciendo más asequible, práctica y útil la interacción de esta institución con los especialistas de toda la industria donde impactan las regulaciones emitidas en las actividades referidas.⁷

Gracias a los vínculos que existen entre las TIC, toda esa información puede ser diseminada nacional e internacionalmente y resultar de utilidad para todos los profesionales cubanos y extranjeros relacionados con las regulaciones farmacéuticas, lo que mejora la gestión de conocimiento⁸ y fortalece la política editorial del CECMED y el reconocimiento de los órganos que utiliza para su difusión, a saber:

- InfoCecmed (boletín electrónico).
- Ámbito Regulador (boletín impreso en que se divulgan las regulaciones nacionales puestas en vigor acorde con las disposiciones de organismos internacionales tales como OMS, OPS, etc.).
- Anuario Científico (revista científica anual destinada a publicar contribuciones nacionales y extranjeras relacionadas con la actividad de Reglamentación Farmacéutica nacional, de otros países y de organizaciones vinculadas al tema).

Conclusiones

Las TIC aseguran la superación individual y la inteligencia empresarial con mayor rigor científico y una mejor eficiencia y productividad en las funciones básicas del CECMED y determinan producciones cada vez más seguras y eficientes por parte de la industria biofarmacéutica, lo que a su vez garantiza que la población reciba en la atención primaria y se-

cundaria, medicamentos, productos biológicos y diagnosticadores más seguros y eficaces.

Referencias Bibliográficas

1. Labañino Rizzo CA y Del Toro Rodríguez M. Multimedia para la educación. Ciudad de La Habana: Editorial Pueblo y Educación: 2002.
2. Más MR, Febles JP, Orue M *et al.* Experiencias de la Aplicación de la Ingeniería de Software en Sistema de Gestión. Revista Cubana de Informática Médica. 2001; Año 1(1). [Consultado: 4 de febrero de 2009] Disponible en: http://www.cecamed.sld.cu/pages/rcim/revista_1/articulos_htm/mariarosa.htm.
3. Del Brutto Bibiana A, *et al.* La Sociedad del Conocimiento, presentación oficial de la República de Cuba ante la Cumbre de la Sociedad de la Información, Ginebra. [Consultado: 9 de diciembre de 2005]. Disponible en: <http://www.cibersociedad.net/archivo/articulo.php?art=155>.
4. Castells M. La era de la información. Economía, sociedad y cultura: La sociedad red (vol.1), Madrid: Alianza: 1996. [Consultado: 13 de diciembre de 2008] Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/780/78030104.pdf>.
5. Cabero Almenara J. Incidentes críticos para la incorporación de las TICs a la Universidad. Venezuela, Caracas. [Consultado: 2 de diciembre de 2005]. Disponible en: http://tecnologiaedu.us.es/bibliovir/pdf/281103_1.
6. Davara F. Bitácora TICs, Conocimiento y Desarrollo. Blog sobre innovación y tecnología de Tendencias21. [Consultado: 14 de junio de 2009]. Disponible: http://www.tendencias21.net/conocimiento/TICs,-Conocimiento-y-Desarrollo_a11.html.
7. Márques G. Las TIC y sus aportaciones a la sociedad. Consultado: 10 de abril de 2009. Disponible en: <http://peremarques.pangea.org/tic.htm>.
8. Ballester Prieto J. La gestión del conocimiento a través del empleo de las TIC. [Consultado: 3 de diciembre de 2009]. Disponible en: <http://www.monografia.com/trabajos61/gestion-conocimiento-tic-medio ambiente/gestion-conocimiento-tic-medio ambiente 2.shtml>.

Recibido: 2 de junio de 2009.

Aceptado: 3 de noviembre de 2009.

***Aloe vera* L. RESULTADOS CIENTÍFICOS Y SU IMPORTANCIA PARA LA MEDICINA TRADICIONAL**

Maritza C. González-Ramírez y Niovis Ceballos-Rodríguez.

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

Resumen. Se presenta una revisión bibliográfica sobre la planta medicinal *Aloe vera* L. de la familia Liliaceae, comúnmente conocida en Cuba como sábila, realizada con el objetivo de compilar la información necesaria que integrará la monografía de dicha planta que formará parte de la Farmacopea Cubana de Plantas Medicinales. En ella, se aporta información sobre la distribución geográfica y las partes de la planta que son utilizadas, especificaciones de calidad y métodos de ensayo, sus principales constituyentes químicos y los métodos de extracción, así como sus usos medicinales, su farmacología experimental y clínica, entre otros aspectos. La obra tiene el propósito de que las autoridades reguladoras de medicamentos, los centros de investigación de plantas medicinales, así como los de producción de medicamentos de origen natural, puedan contar con la mayor información disponible acerca de la calidad, seguridad y eficacia de la especie vegetal en cuestión como material de partida para ser utilizado en la investigación y control de la propia planta y en el posible desarrollo y elaboración de medicamentos a partir de ella. A tal fin, se consultaron bases de datos y se realizó una revisión bibliográfica que abarcó publicaciones nacionales e internacionales, varias farmacopeas de importancia, las monografías sobre plantas medicinales selectas de la OMS, entre otros documentos.

Palabras clave: *Aloe vera* L., aloe, sábila, Liliaceae.

Introducción

Las plantas medicinales han sido utilizadas mundialmente desde tiempos remotos en el tratamiento y prevención de enfermedades. Cuba posee una rica flora y valiosa tradición en la utilización de las plantas medicinales, un ejemplo se tiene en la especie *Aloe vera* L., usada tradicionalmente para tratar, entre otros, dermatitis seborreica, úlceras pépticas, tuberculosis, infecciones por hongos, diabetes mellitus, psoriasis, eczema, heridas y según reportes científicos para el tratamiento de la constipación ocasional, como cica-

trizante y altiucleroso, antiviral, estimulante de la hematopoyesis y la acción inmunomoduladora en pacientes quemados. Teniendo en cuenta el amplio uso de esta planta en la medicina tradicional por la población cubana y su potencial aprovechamiento para el posible desarrollo de medicamentos herbarios, se decidió elaborar una monografía que abarcara los aspectos de calidad, seguridad y eficacia de la especie vegetal como material de partida de interés, que pudiera constituirse en una obra de provechosa consulta y referencia con la que pudieran contar las autoridades reguladoras de medicamentos y los centros de investigación de plantas medicinales y de producción de medicamentos de origen natural para trabajar tanto en el control de su calidad como en la investigación, posible desarrollo y producción de fitofármacos.

En este trabajo se resumen los aspectos más importantes encontrados sobre la planta *Aloe vera* L.

Desarrollo

Entre los productos naturales que se producen en la industria farmacéutica cubana y en los centros de producciones locales, se encuentran la *crema de aloe al 50 %*, el *jarabe de aloe al 50 %* y el *ungüento rectal de aloe al 30 %*. Estos productos están incluidos en el cuadro básico nacional de productos naturales y tienen una gran aceptación y uso por la población cubana. Por esta razón, se consideró importante que se pudiera contar con una obra que abordara, entre otros, los aspectos relacionados con la cali-

dad, seguridad y eficacia de los diferentes productos que se obtienen a partir de la especie vegetal medicinal *Aloe vera* L., así como los resultados de estudios internacionales, sobre todo, de los realizados en Cuba donde es cultivada la especie para ser utilizada como material de partida para la producción de medicamentos.

Como principales fuentes de información y de consulta se utilizaron las bases de datos NAPRALERT, MEDLINE, entre otras; las farmacopeas norteamericana, británica, española, japonesa y china; las monografías sobre plantas medicinales selectas de la Organización Mundial de la Salud, entre otras obras, así como publicaciones nacionales e internacionales.

Generalidades

La planta medicinal *Aloe vera* L. pertenece a la familia Liliaceae, la cual se conoce comúnmente en Cuba como sábila y es nativa de la región mediterránea, particularmente, del norte de África o de la parte alta del Nilo. Se cultiva en alturas de 400 a 2 500 m sobre el nivel del mar. Fue introducida en las Américas y se le cultiva abundantemente en la cuenca del Caribe.^{1,2}

Caracterización de la planta

- Nombre científico de la especie vegetal: *Aloe vera* L. (Liliaceae).
- Sinónimos: *Aloe barbadensis* Miller, *A. perfoliata* L., *A. vulgaris* Lam.
- Nombre(s) común(es): Sábila, *Aloe vera*, aloes, Indian aloe.
- Parte(s) de interés de la planta: Jugo seco, a partir del corte de las hojas.

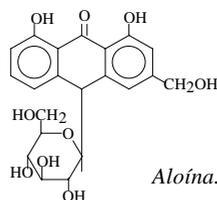
Aspectos farmacognósticos

Los estudios farmacognósticos del Aloe han definido sus indicadores macro y micromorfológicos, así como los índices y

límites de aceptación de cenizas totales (no más del 2 %); extractos solubles en agua (no más del 50 %); extractos insolubles en alcohol (no más del 10 %); humedad (no más del 12 %); metales pesados (de plomo, no más de 10 mg/kg y de cadmio, no más de 0,3 mg/kg); residuos de pesticidas (límite máximo de residuos de aldrín y dieldrín no más de 0,05 mg/kg).¹⁻¹⁰

Composición química

Los principales constituyentes químicos en el Aloe son los derivados de la hidroxiantrona, principalmente del tipo aloe-emodin-antrona 10-C-glucósido, entre otros antracenderivados. El mayor constituyente es conocido como aloína (15 a 40 %). Además, contiene hidroxialoína (alrededor del 3 %). La barbaloína (aloína) es en realidad una mezcla de aloína A y B.



La pulpa (96 a 99 %) contiene varios carbohidratos en composición y concentración muy variable (arabinosa, galactosa, glucosa, glucomananas, manosa y xilosa), así como enzimas (oxidasa, catalasa, amilasa), resinas (resinotanoles con ácido *p*-hidroxiciánico) saponinas, ácidos aloéticos, crisamínico, crisofánico, galacturónico y urónico, homonataloína, aloesina, aloesona. Al hidrolizarse la barbaloína produce aloe-emodina y D-arabinosa.¹¹⁻¹³

Usos medicinales

Soportados por datos clínicos

Para el tratamiento de la constipación ocasional y como inmunomodulador.^{1,3,12,14}

Descritos en farmacopeas y otras publicaciones

Cicatrizante, antiulceroso, antiviral, inmunoadactivador y estimulador de la hematopoyesis.

Descritos en medicina tradicional

Para el tratamiento de la dermatitis seborreica, úlceras pépticas, tuberculosis, infecciones por hongos y para reducir las concentraciones de glucosa en sangre.

Estudios farmacológicos (experimentales y clínicos)

Farmacología experimental

El mecanismo de acción del Aloe tiene dos fases. El Aloe estimula la motilidad del colon, aumentando la propulsión y acelerando el tránsito en él, lo cual reduce la absorción de fluido de la masa fecal. Además incrementa la permeabilidad paracelular entre la mucosa del colon probablemente debido a una inhibición de Na⁺, K⁺-adenosintrifosfata o a una inhibición de los canales de cloruro, lo cual resulta en un incremento del contenido de agua en el intestino delgado.^{10,15}

Se ha demostrado su efecto hematopoyético positivo después de terapias citoreductoras.¹⁶ El extracto acuoso inyectable Aloe vera puede favorecer el aumento de los ácidos nucleicos totales en leucocitos de sangre periférica en el ratón con mielosupresión por quimioterapia mediante un mecanismo de acción aún no precisado.¹⁷ La aloesina, una cromona de bajo peso molecular favorece el paso de la fase G1 (de presíntesis) a S (síntesis) en el ciclo celular y el 8-c-beta-d-[2-o-(e)-cumaroil]glucopiranosil-2-[2-hidroxi]-propil-7-metoxi-5-metilcromona posee un efecto antioxidante demostrado.¹⁸ El Aloe tiene una efectividad media frente al virus Herpes simplex tipo 1 (HSV-1).¹⁹

Farmacología clínica

Los efectos laxantes del Aloe se deben primeramente a 1,8-dihidroxi-antraceno glucósido, aloína A y B (barbaloína).²⁰ Luego de la administración oral de aloína A y B, estas no se adsorben en el intestino superior, son hidrolizadas en el colon por una bacteria intestinal y luego, reducidas a los metabolitos activos (el principal metabolito activo es el aloe-emodín-9-antrona), los cuales actúan como estimulantes e irritantes del tracto gastrointestinal. El efecto laxante del Aloe generalmente no se observa hasta 6 h después de su administración oral y a veces, hasta 24 h o más. Pacientes que recibieron como tratamiento Aloe, mostraron una recuperación de la actividad fagocítica, lo que se atribuyó a la acción reconocida de este fármaco natural sobre la serie granulocítica.^{21,22}

Contraindicaciones

Como otros estimulantes laxantes, los productos que contienen Aloe no deben usarse en pacientes con obstrucción intestinal o estenosis, atonía, deshidratación severa con agotamiento de electrolito o constipación crónica.²³ El Aloe no debe ser administrado en pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias, tales como apendicitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome de intestino irritable, diverticulitis. No debe ser usado durante el embarazo o lactancia, excepto bajo supervisión médica después de una evaluación de riesgo-beneficio, ni en niños menores de 10 años. Además, está contraindicado en pacientes con calambres, cólicos, hemorroides, nefritis o con cualquier síntoma abdominal sin diagnóstico como dolor, náusea o vómito.^{23,24}

Advertencias

Los productos que contengan Aloe deben usarse solo si no se puede obtener un

efecto constante con un cambio de dieta. Los productos estimulantes laxantes no deben usarse con dolor abdominal, náusea o vómito. El sangramiento rectal o tener movimientos intestinales dentro de 24 h después del uso de un laxante, puede indicar serias complicaciones. El uso crónico puede causar dependencia y necesidad de incrementar la dosis, disturbios de agua y balance electrolítico (ej. hipocalaemia) y un colon atónico con funciones dañadas.²³

El uso de estimulantes laxantes por más de 2 semanas requiere de una supervisión médica.

El abuso crónico con diarrea y fluido consecutivo y pérdida de electrolitos (probablemente hipocalaemia) puede causar albuminuria y hematuria y puede provocar una disfunción cardíaca y neuromuscular particularmente, en el caso de uso concomitante de glucósidos cardíacos (digoxina), diuréticos y corticosteroides.

Precauciones

Los laxantes que contengan glucósidos de antraquinona no deben usarse de forma continua por más de una o dos semanas, debido al riesgo de un desbalance de electrolitos.

Carcinogénesis y mutagénesis. Problemas de fertilidad

No se ha reportado riesgo de carcinogenicidad para el Aloe. Un abuso crónico de laxantes que contengan antraquinoides hipotéticamente representa un riesgo de cáncer colorectal, aunque no ha sido demostrada una relación causal entre el abuso de antraquinoides laxativos y este tipo de cáncer.²⁵⁻²⁸

Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y de farmacocinética en animales como en humanos, han revelado que no hay riesgo genotóxico con el uso de Aloe.²⁹⁻³¹

Embarazo. Efectos teratogénicos

No se han observado efectos teratogénicos ni fototóxicos en ratas luego del tratamiento oral con extracto de Aloe (más de 1 000 mg/kg) o aloína A (más de 200 mg/kg).³²

Madres lactando.

Los metabolitos antranoides aparecen en la leche de pecho. El Aloe no debe ser usado durante la lactancia, excepto bajo supervisión médica, debido a que aún la información disponible que se tiene resulta insuficiente para determinar el potencial de efectos farmacológicos en lactantes.^{30,33}

Reacciones adversas

Pueden ocurrir espasmos abdominales y dolor después de una dosis única. Una sobredosis puede ocasionar espasmos, cólico abdominal y dolor.²⁰

El abuso crónico de laxantes estimulantes de antraquinonas puede ser sucedido por hepatitis.³¹ El abuso de laxantes puede ser seguido de disturbios electrolíticos (hipocalaemia, hipocalcaemia), acidosis metabólica, mala absorción, pérdida de peso, albuminuria y hematuria.³²⁻³⁴ La debilidad e hipotensión ortostática puede aparecer en pacientes adultos cuando han usado repetidamente laxantes estimulantes.³⁴ El aldosteronismo secundario puede ocurrir debido al daño tubular renal. Pérdida de proteínas.

Posología

La dosis individual depende de las cantidades requeridas para producir deposiciones suaves. Como laxante, en adultos y niños mayores de 10 años, se debe ingerir de 0,04 a 0,11 g^{35,36} del jugo seco correspondiente a 10 a 30 mg de hidroxiantraquinonas por día o 0,1 g como única dosis en la noche.

Conclusiones

Las Autoridades Reguladoras de Medicamentos y los centros de investigación de

plantas medicinales y de producción de medicamentos de origen natural tienen a su disposición con la obra monográfica *Aloe vera* L., una valiosa fuente de información disponible para consulta y referencia sobre esta especie vegetal que puede constituir un importante material de partida para ser utilizado en la investigación y control, de la propia planta y en el posible desarrollo y elaboración de medicamentos.

Referencias bibliográficas

1. The United States pharmacopoeia XXIII. Rocville, MD US Pharmacopoeia Convention, 1996.
2. African Pharmacopoeia, Vol. 1, 1st. ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
3. Pharmacopée française. Paris, Adrappharm, 1996.
4. Europea Pharmacopoeia, 2nd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1995.
5. Farnsworth NR, ed. NAPRALERT database. Chicago, University of Illinois at Chicago, II, August 8, 1995 production (an on-line database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Youngken HW. Textbook of Pharmacognosy, 6th ed. Philadelphia, Blakiston, 1950.
7. Bruneton J. Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants. París, Lavoisier, 1995.
8. Haller JS. A drug for all seasons, medical and pharmacological history of aloe. Bulletin of the New York Academy of Medicine, 1990, 66:647-659.
9. World Health Organization. Quality Control Methods for medicinal materials. Geneva, 1998.
10. European Directorate for the Quality of Medicines. European pharmacopoeia, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997.
11. Deutsches Arzneibuch 1996. Vol. 2. Methoden der biologie. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verla, 1996.
12. Witte P. Metabolism and pharmacokinetics of anthranoids, Pharmacology, 1993, 47 (Suppl 1): 86-97.
13. Tyler VE, Bradley LR, Robbers JE, eds. Pharmacognosy, 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger: 1988:62-63.
14. Pharmacopée Française. París, Adrappharm, 1996.
15. Reynolds JEF, ed. Marindale, the extra pharmacopoeia, 30th ed. London: Pharmaceutical Press: 1993:903.
16. De la Paz, J *et al.* Hematopoyesis hepática en el ratón con mielosupresión por quimioterapia y tratado con *Aloe barbadensis* Miller. Rev Cubana Med Mil. 2001;30(3):172-5.
17. De la Paz J, Sotolongo MC, Perdomo ME, Hernández M y Matos O. *Aloe barbadensis* Miller. en la recuperación hematopoyética del ratón con mielosupresión por quimioterapia. Rev Cubana de Farm. 2001;35(Suplemento especial):212-4.
18. Lee KY. Isolation and identification of a phenolic antioxidant from *Aloe barbadensis*. Free Radic Biol Med. 2000;28(2):261-5.
19. Rivero R *et al.* Obtención y caracterización preliminar de un extracto de *Aloe vera* L. con actividad antiviral. Rev Cubana de Plant Med. 2002;7(1):32-8.
20. Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. New York: McGraw Hill: 1990.
21. Fernández M *et al.* Acción inmunomoduladora del *Aloe barbadensis* Miller en pacientes quemados. Rev Cubana de Farm. 2001;35 (Suplemento especial):406-8.
22. Plaskett L. Whole leaf *Aloe vera* and human immune system. January 2000. Consultado: 2 de octubre de 2009. Disponible: <http://wholeleaf.com/aloevera.info/aloevera>.
23. Siegres CP. Anthranoid laxatives and colorectal cancer. Trends in Pharmacological Sciences. 1992;13:229-231.
24. Patel PM *et al.* Anthraquinone laxatives and human cancer. Postgraduate Medical Journal. 1989;65:216-217
25. Loew D. Pseudomelanosis coli durch Anthranoide. Zeitschrift fur Phithotherapie. 1994;16:312-318.
26. Lang W. Pharmacokinetic-metabolic studies with ¹⁴C-aloe enodin after oral administration to male and female rats. Pharmacollog, 1993;47 (Suppl 1):73-77.

27. Brown JP. A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. *Mutation Research.* 1980;75:243-277.
28. Westendorf J. *et al.* Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones. *Mutation Research.* 1990;240:1-12.
29. Bangel E *et al.* Tierexperimentelle pharmakologische untersuchungen zur Frage der abortiven und teratogenen Wirkung sowie zur Hyperämie von Aloe. *Steiner-Informationsdients.* 1975;4:1-25.
30. Lewis JH, Weinngold AB. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *American Journal of Gastroenterology.* 1985;80:912-923.
31. Beues U, Spengler U, Pape GR. Hepatitis after chronic abuse of senna. *Lancet,* 1991;337:472.
32. Muller-Lissner SA. Adverse effects of laxative: facts and fiction. *Pharmacology.* 1993; 47(Suppl 1):138-145.
33. American Society of Hospital Pharmacists. *American Hospital Formulary Service.* Bethesda, MD, 1990.
34. Godding EW. Therapeutics of laxative agents with special reference to the anthraquinones. *Pharmacology.* 1976;14(Suppl 1):78-101.
35. *British pharmacopoeia.* London, Her Majesty's Stationery Office, 1993.
36. *The Indian pharmaceutical codex. Vol. I. Indigenous drugs.* New Delhi, Council of Scientific & Industrial Research, 1953.

Recibido: 29 de junio de 2009.

Aceptado: 13 de noviembre de 2009.

EVALUACIÓN DE TÉCNICAS DE TOS ASISTIDA (MANUAL Y MECÁNICAMENTE) EN NIÑOS CON PARÁLISIS CEREBRAL

Yolanda Torres-Delis,¹ Angel Valdivia-Romero,² Santa Deybis Orta-Hernández,³
Hersye Uvience-González¹ y Yarelis Mojena-Roque.¹

¹Departamento de Rehabilitación Respiratoria, Hospital "Julio Díaz", Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: ytorres@infomed.sld.cu. ²Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera". ³Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Correo electrónico: deybis@cecmec.sld.cu.

Resumen. Enfermedades infecciosas, principalmente urinarias y respiratorias; constituyen las primeras causas de morbimortalidad en la población de niños con parálisis cerebral (PC), condicionadas por incapacidad y mala coordinación de los músculos respiratorios (músculos inspiratorios y espiratorios débiles, caja torácica deformada, reducción de presión intratorácica y flujos), implica problemas orofaríngeos, dificultad para toser, fluidificar y expulsar secreciones. Este trabajo tuvo como objetivo determinar las ventajas de la técnica de tos asistida mecánicamente con respecto a la manual, en la prevención de las infecciones respiratorias en niños con PC graves y profundas. Se realizó un ensayo clínico, aleatorizado y monocéntrico en 30 niños con diagnóstico de PC graves y profundas, que ingresaron en el servicio de Rehabilitación Infantil del Hospital "Julio Díaz" entre noviembre de 2006 y febrero de 2007. En los grupos estudiados: A (Estudio) Método: asistido mecánicamente y B (Control) Método: asistido manualmente) tratados dos veces al día durante 30 min por un período máximo de 10 d, se evaluaron criterios clínicos (síntomas y signos respiratorios), funcionales (saturación de oxihemoglobina), de calidad de vida (escala visual analógica de confort) y aparición de complicaciones respiratorias o no. En el grupo A, 80 % (12 pacientes) en remisión total con 238 sesiones, en el grupo B no hubo remisión y seis pacientes presentaron complicaciones respiratorias y no, con 328 sesiones. En ninguno de los dos grupos se presentaron eventos adversos durante el tratamiento. Se demostró que los niños con PC, se benefician de las terapias de tos asistida, pero los resultados son estadísticamente significativos cuando la asistencia a la tos es mecánica, previniendo las infecciones respiratorias agudas.

Palabras clave: fisioterapia respiratoria, *cough assist*, *IMP2 percussionaire*, tos asistida manualmente, parálisis cerebral.

Introducción

Los niños con parálisis cerebral (PC) presentan múltiples afecciones asociadas: re-

traso mental, convulsiones/epilepsia, problemas del crecimiento, así como visión y audición limitadas. En relación con el grado de discapacidad, derivado de su lesión presentan enfermedades infecciosas, principalmente, urinarias y respiratorias. Estas últimas están entre las primeras causas de morbi-mortalidad en esta población, condicionadas por la incapacidad y mala coordinación de los músculos respiratorios. Esto implica problemas orofaríngeos, dificultad para toser, fluidificar y expulsar secreciones y apnea de sueño.^{1,2} Un ejemplo se tiene en el Centro Nacional de Rehabilitación "Julio Díaz", donde uno de cada cuatro niños ingresados, experimenta algún tipo de proceso respiratorio.

La tos como uno de los primeros mecanismos de defensa de los pulmones, es insuficiente por la debilidad de los músculos inspiratorios y espiratorios, la deformidad de la caja torácica, que reducen la presión intratorácica y los flujos, lo que provoca una inadecuada movilización de las secreciones.^{3,4} Esta situación permite plantear la necesidad de mejorar la fisioterapia respiratoria en estos casos. Las técnicas de tos asistida de forma manual o mecánica son una de las alternativas de las que hoy día se dispone para paliar esas alteraciones.

En el hospital "Julio Díaz", institución especializada en rehabilitación, más del 90 % de los niños que ingresan tienen diagnóstico de PC, los cuales en casi su totalidad acuden al Departamento de Rehabilitación Respiratoria para recibir fisioterapia debido a que los síntomas respiratorios son causa frecuente

de interrupción del tratamiento rehabilitador neurolocomotor.

En los últimos 10 años, se ha hecho evidente que una buena eliminación de las secreciones de las vías respiratorias resulta de gran importancia para evitar las infecciones respiratorias. Diferentes trabajos demuestran los beneficios que aportan los programas de rehabilitación respiratoria, en especial, las técnicas de permeabilización de las vías aéreas, con las cuales se ha logrado disminuir la fatiga muscular respiratoria y las neumonías recurrentes, todo lo cual mejora la calidad de vida del niño.⁵⁻⁷ Lo expuesto anteriormente, sirvió de fundamento a la realización de la presente investigación, cuyo objetivo consistió en determinar las ventajas de la técnica de tos asistida mecánicamente con respecto a la manual, en la prevención de las infecciones respiratorias en un grupo de niños con PC graves y profundas.

Materiales y Métodos

I. Revisión bibliográfica actualizada.
II. Planificación y ejecución de ensayo clínico aleatorizado, controlado y monocéntrico, en el servicio de Rehabilitación Infantil del Hospital "Julio Díaz", Ciudad de La Habana, durante el período noviembre de 2006 a febrero de 2007. Se cumplieron las normas éticas de la Declaración de Helsinki y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética y el Consejo Científico de la Institución.

Criterios de selección

Diagnóstico. Niños con PC grave o profunda, hipersecretorios crónicos.

Inclusión. Niños de 1 a 14 años, de cualquier sexo que cumplieran el criterio diagnóstico y consentimiento informado obtenido del padre o tutor.

Criterios de exclusión. Presencia de cualquier enfermedad respiratoria o digestiva que

contraindicara la terapia respiratoria (neumatocele, neumotórax, neumomediastino, fistula bronco-pleural, reflujo gastroesofágico) y proceso respiratorio agudo.

Criterios de interrupción del tratamiento. Pacientes de alta por remisión total, eventos adversos (neumotórax, hipoxia, broncoespasmo) o complicación respiratoria o no respiratoria.

Tratamiento

Se efectuó dos veces al día durante 30 min y por un período máximo de 10 d .

Grupo A (Estudio)

■ Se aplicó ventilación percusiva intrapulmonar con el equipo IMP2 percusionaire (BREAS, Barcelona, España) (15 mL de suero fisiológico y una ampolla de acetilcisteína) tres ciclos de 1 min cada uno, separados por 1 min, frecuencia de percusión de 200 a 300 ciclos/min . Relación I/E de 1/1,5 y presión de trabajo sin sobrepasar los 40 mbar.

■ Para extraer las secreciones (tos asistida mecánica), se utilizó el equipo Cought Assist (Emerson Co, Cambridge, UK), de forma automática, aplicando 1 s de insuflación, 1 s de pausa y 2 s de exuflación, terminando siempre en insuflación. La presión alcanzada no sobrepasó los 30 cm de H₂O y se realizaron hasta tres ciclos en cada sesión de tratamiento.

Grupo B (Control)

■ Se aplicó ventilación percusiva intrapulmonar con el equipo IMP2 percusionaire (15 mL de suero fisiológico y una ampolla de acetilcisteína) tres ciclos de 1 min cada uno, separados por 1 min, frecuencia de percusión de 200 a 300 ciclos/min .

■ Para extraer las secreciones (tos asistida manualmente).

1) **Técnicas espiración lenta prolongada (ELPr) para vías respiratorias medias.** Se coloca al niño en decúbito dorsal sobre una superficie dura. Se ejerce una presión manual tóraco-abdominal lenta que se inicia al

final de una espiración espontánea y continua hasta el volumen residual. Llega a oponerse a 2 ó 3 inspiraciones.

2) **Bombeo traqueal espiratorio (BTE)**. Se coloca al niño en decúbito dorsal declive, con cuello en hiperextensión. Es una maniobra de arrastre de las secreciones realizadas por medio de una presión deslizada del pulgar a lo largo de la tráquea extratorácica.

3) **Tos provocada (TP)**. Se basa en el mecanismo de la tos refleja inducido por la estimulación de los receptores mecánicos situados en la pared de la tráquea extratorácica. El niño se coloca en decúbito supino. Se realiza una presión breve con el pulgar sobre el conducto traqueal (en la escotadura esternal) al final de la inspiración o al comienzo de la espiración. Se sujeta con la otra mano la región abdominal para impedir la disipación de energía y asegurar que la explosión tusiva sea más efectiva. Se realiza después de la ELPr.

Variables de respuesta

Criterios clínicos. Síntomas (tos, flema, secreciones nasales y ruidos en el pecho) y signos respiratorios (tiraje, cianosis y aleteo nasal).

Escala visual analógica de confort (EVA). Se estableció un puntaje del 1 al 10. La evaluación se realizó con la apreciación del padre o tutor, ante la mejoría subjetiva del paciente (mientras más bajos los valores, mayores síntomas respiratorios).

Criterios funcionales. La valoración funcional de la saturación de la oxihemoglobina. Se midió con un pulsioxímetro OXY 9800 (COMBIOMED). Se consideró saturación normal cuando los valores fluctuaron entre 96 y 100 % y desaturación cuando los valores resultaron inferiores al 95 %.

Complicaciones. Aparición de complicaciones respiratorias o no respiratorias du-

rante el tratamiento para eliminar las secreciones.

Categorización de variables clínicas y funcionales

La evaluación de las variables clínicas y funcionales se realizó diariamente al finalizar el segundo tratamiento del día.

Criterios clínicos. No presencia de síntomas y signos clínicos (1) y presencia (0).

Escala visual analógica de confort (EVA) 7 a 10). Buen confort (1) y EVA < 6: Disconfort (0).

Criterios funcionales. Saturación normal de oxihemoglobina de 96 a 100 (1) y desaturación < 95 (0).

Complicaciones. No aparición de complicaciones respiratorias o no (1) y aparición (0).

Variables de control

Demográficas. Edad y sexo.

Antecedentes respiratorios y co-morbilidad. Todas las enfermedades respiratorias crónicas asociadas obstructivas o supurativas presentadas en este grupo de pacientes, como comorbilidad (asma bronquial, bronquiectasia, displasia pulmonar) y otras enfermedades respiratorias ocurridas en los últimos 5 años (neumonía recurrente o no, traqueotomía).

Evaluación de la respuesta

Por los resultados de la evaluación diaria, se consideraron:

Criterios de remisión. Desaparición de síntomas y signos clínicos respiratorios. No aparición de complicaciones respiratorias durante la terapia. Normalización de la saturación de la oxihemoglobina. Valores de 7 a 10 en EVA. Evaluación: **4 puntos**.

No remisión. No mejoría clínica que puede ir acompañada o no, del no aumento de la saturación de oxihemoglobina, la presencia de complicaciones respiratoria y valores de EVA inferiores a 6. Evaluación: **menor de 4 puntos**.

III. Obtención y análisis de los resultados.

La información obtenida fue analizada estadísticamente mediante el paquete de programas SPSS V. 13.0. Los resultados se expresaron como frecuencias, porcentajes y medias. Se realizaron pruebas estadísticas para la comparación de los diferentes grupos. Se realizó un análisis univariado mediante pruebas no paramétricas (N = 30). Para identificar asociación estadística entre las variables de interés, se aplicó la prueba Chi Cuadrado. Fue seleccionado un nivel de significación $\alpha = 0,05$ (Fig. 1).

Resultados y Discusión

En la PC, los problemas pulmonares representan la mayor amenaza para la salud y la calidad de vida. Aunque una variedad de factores dañan el aclaramiento normal de las vías aéreas, la principal medida para un paciente con esta afección debe ser prevenir el

éxtasis de mucus que conduciría a las atelectasia y a las infecciones. La terapia del aclaramiento de las vías aéreas es un componente esencial en el manejo de las complicaciones respiratorias asociadas con la parálisis cerebral grave y profunda, por lo que el programa de ejercicios debe ir encaminado a aumentar los flujos aéreos y de técnicas de tos asistida manual o mecánicamente para eliminar las secreciones.⁸ El estudio incluyó un total de de 30 niños, con diagnóstico de PC grave y profunda e hipersecretora (Tabla 1).

El grupo estudiado estuvo constituido por un 40 % de niñas y un 60 % de niños. El grupo de edad que lideró en ambos sexos fue el de 1 a 4 años con 26 pacientes (86 %). Un estudio multicéntrico de 10 años (1987-1997) realizado en Inglaterra por Hutton y Hemming en 6 900 niños con PC presentaba por cada 100 niñas, 135 niños.⁶ Se considera que esto es debido a la prematuridad más fre-

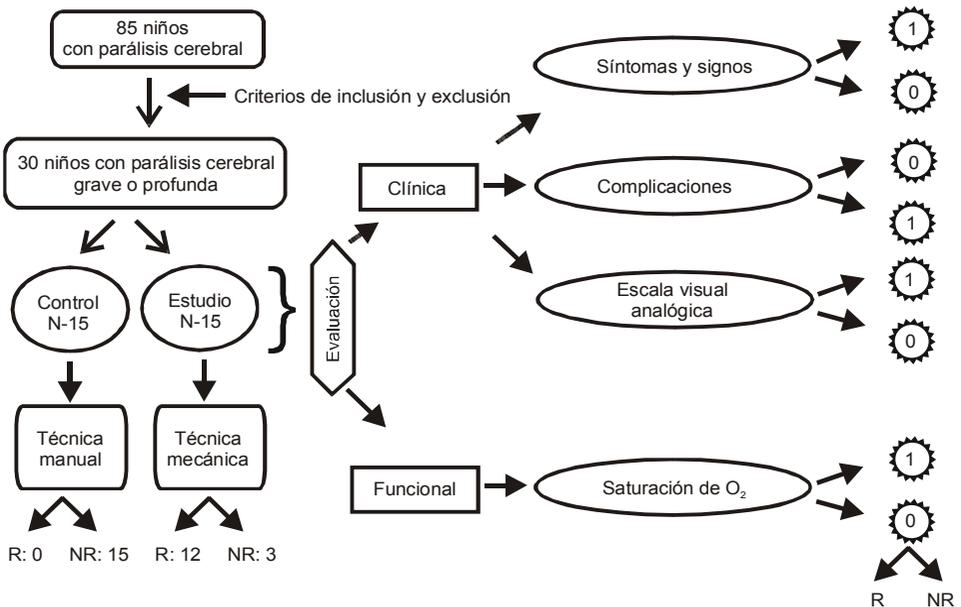


Fig. 1. Algoritmo de evaluación utilizado en el estudio. R Remisión. NR No remisión.

Tabla 1. Distribución de niños estudiados por edad y sexo.

Edad (años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		Pacientes	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
1 a 4	11	42,3	15	57,6	26	86,6
5 a 9	1	50,0	1	50,0	2	6,6
10 a 14	—	0,0	2	100	2	6,6
Total	12	40	18	60	30	

cuente en el sexo masculino, el tamaño de los niños es más grande, lo que hace que el nacimiento sea muchas veces por cesárea y el déficit de estrógenos que puede condicionar que la maduración del cerebro de los niños, sea más tardío. Igualmente, en un estudio realizado en niños con PC en Irlanda se encontró que el 68 % eran niños y el 32 % niñas.⁹

Se comprobó que 20 (86,9%) de los 23 pacientes estudiados que tenían comorbilidad, presentaban antecedentes de asma bronquial (Tabla 2), los cuales en el interrogatorio, no

refirieron tener antecedentes familiares de atopia. Este aspecto ha sido señalado por varios autores y se cree que está relacionado con las microaspiraciones y el reflujo gastroesofágico que presentan estos pacientes, lo que les provoca cuadros de hiperreactividad bronquial con frecuencia y a la larga, asma bronquial. No obstante, se plantea¹⁰ que los problemas respiratorios en este grupo es tan común como en la población pediátrica general.

Al observar los antecedentes de las complicaciones respiratorias (Tabla 3), se pudo

Tabla 2. Comorbilidad respiratoria asociada en los niños estudiados.

Enfermedades	Grupo de tratamiento		Total	
	Estudio	Control	Pacientes	%
Asma bronquial	10	10	20	86,9
Bronquiectasia	1	1	2	8,6
Displasia pulmonar	—	1	1	4,5
Total	11	12	23	100,0

Tabla 3. Antecedentes de complicaciones respiratorias en los niños estudiados.

Complicación respiratoria	Grupo de tratamiento				Total	
	Estudio		Control		Pacientes	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Neumonía recurrente	7	63,6	4	36,4	11	37,9
Neumonía	2	25,0	6	75,0	8	27,6
Paro respiratorio	1	50,0	1	50,0	2	6,9
Traqueotomizados	4	50,0	4	50,0	8	27,6
Total	14	48,2	15	51,8	29	100,0

comprobar que casi la totalidad de la muestra presentó algún episodio (29/30) y que el comportamiento del grupo de estudio y el de los controles fue homogéneo. Un total de 19 niños (65,5 %) tuvieron antecedentes de neumonía y de ellos, 11 recurrentes. Se observó además, que 8 (27,6 %) niños habían sido traqueotomizados, dos por paro respiratorio, tres por distress respiratorio y tres por coma. Se conoce que las neumonías son la complicación respiratoria más frecuente en esta población. Dos estudios retrospectivos realizados en Inglaterra^{11,12} señalan que la prevalencia de neumonías estimadas puede variar hasta un 31 % cada 6 meses, mientras que en un año un 38 % puede tener un episodio de neumonías simples y un 19 %, neumonías recurrentes.

La evaluación del tratamiento de acuerdo con la respuesta clínica (desaparición o no de síntomas y signos) y los criterios funcionales (aumento del porcentaje de saturación de oxihemoglobina) constituyó una de las variables de respuesta analizada, que se relaciona directamente con el número de sesiones que fueron aplicadas a cada uno de los pacientes para obtener la remisión total y las interrupciones al tratamiento, ya sea por remisión o por aparición de complicaciones. Teóricamente cada paciente debía recibir un total de 20 sesiones (dos diarias), lo que re-

presentaría un total de 300 sesiones para cada uno de los grupos.

El número de sesiones aplicadas fue menor entre los controles (228) que en los niños del grupo de estudio (238) (Tabla 4). La explicación de estos resultados está dada en que el número menor, no significa que los resultados sean mejores, porque el número menor de tratamientos está relacionado con la interrupción del tratamiento en los controles por complicaciones respiratorias y no respiratorias y el momento de dichas interrupciones.

Estas interrupciones en el grupo control obedecieron básicamente a infecciones respiratorias, como las neumonías bacterianas (5) y una complicación no respiratoria consistente en convulsiones. En el grupo estudio ningún paciente sufrió complicaciones.

Se observó que la saturación de la oxihemoglobina se normalizó en el grupo de estudio a partir del segundo día de tratamiento (Fig. 2), no así, en el grupo control, en el que solo se alcanzó el 95 % al sexto día. Asimismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo estudio y el control desde la segunda sesión de tratamiento dado $p < 0,05$.

La determinación del estado de salud antes y después del tratamiento, se realizó por los propios padres o tutores mediante el empleo de una escala visual analógica (puntu-

Tabla 4. Sesiones de tratamiento aplicadas a los niños estudiados.

Grupo de tratamiento	Sesiones aplicadas										Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Control	30 (15)	28 (14)	28 (14)	26 (13)	22 (11)	2 (10)	20 (10)	18 (9)	18 (9)	18 (9)	228
Estudio	30 (15)	30 (15)	30 (15)	30 (15)	30 (15)	26 (13)	24 (12)	16 (8)	16 (8)	6 (3)	238
Total	60	58	58	56	52	46	44	34	34	24	466

Entre paréntesis aparece el número de pacientes que recibieron tratamiento, cada día.

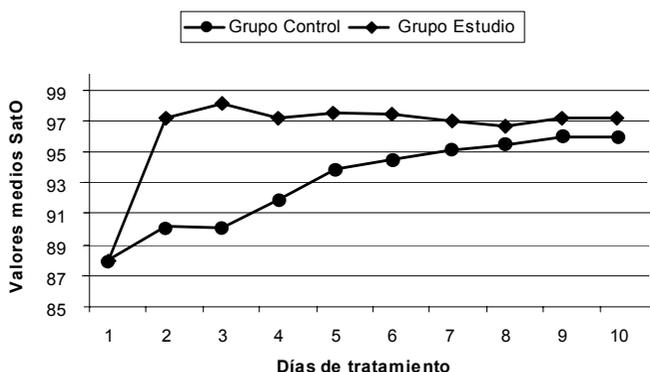


Fig. 2. Variación de la saturación de oxihemoglobina en los pacientes de los grupos de estudio y control durante el tratamiento.

ción EVA, 1 al 10), a partir del criterio sobre cómo se encontraba el niño en relación con la situación respiratoria, el ruido en el pecho, presencia de flemas que le interfirieran el sueño, dificultad para la alimentación y pobre participación o cooperación en el resto de las terapias, por problemas respiratorios. Los valores medios más bajos implican mayor compromiso respiratorio (confort 7 a 10 y discon-

fort 1 a 6). En el grupo estudio un promedio de 12 pacientes (80 %) alcanzaron el confort después de la terapia mientras que en el grupo control ninguno de los niños logró mejorar este indicador (Tabla 5).

Una vez evaluadas cada una de las variables estudiadas (Tabla 6), se analizó el porcentaje de pacientes según el tipo de remisión y se observó que con la técnica manual

Tabla 5. Respuesta de la evaluación según escala visual analógica (EVA) en los niños estudiados.

EVA	Confort		Disconfort		Total
	Remisión	No remisión	Remisión	No remisión	
Control	0	0	1	8	9
Estudio	12	3	0	0	15
Total	12	3	1	8	24

Tabla 6 Respuesta al tratamiento según los grupos de niños estudiados.

Remisión	Grupo				Total	
	Control		Estudio		Pacientes	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Total	0	0	12	80	12	40
No	15	100	3	20	18	60
Total	15	50	15	50	30	100

(Grupo B), ningún paciente alcanzó la remisión total, mientras que por la mecánica (Grupo A), 12 de los 15 pacientes (80 %) la obtuvieron. Al analizar los resultados en conjunto, se observó que el 40 % (12) de los pacientes estudiados (30 niños) obtuvieron la remisión total, los cuales correspondieron totalmente al grupo de estudio. Los resultados fueron estadísticamente significativos según la prueba de chi cuadrado y se pudo inferir que la remisión total estuvo asociada a la terapia experimental ($p = 0,001$).

Los resultados demostraron que los niños con PC se benefician de las terapias de tos asistida, pero los resultados son estadísticamente significativos cuando la asistencia a la tos se realiza de manera mecánica. Bach¹³ realizó un estudio con 21 pacientes con diferentes grados de discapacidad y comprobó una importante superioridad de los métodos mecánicos sobre los convencionales, de modo similar a los encontrados en el presente trabajo. En otro estudio realizado por Vianello y cols.,¹⁴ en pacientes con enfermedades neuromusculares acompañadas de procesos infecciosos respiratorios, asociados al tratamiento con antibióticos (un grupo con tos asistida manualmente y otro mecánicamente) observaron una mejoría significativa en un menor tiempo de tratamiento en el grupo con asistencia mecánica.¹⁵ Resultados similares encontraron Howard y cols.¹⁶ en un estudio realizado en niños con enfermedad neuromuscular, en el que concluyeron que cuando los métodos autógeno y manual no son lo suficientemente efectivos para favorecer la expulsión de las secreciones, la ayuda mecánica es mejor tolerada por los pacientes y tiene una gran efectividad en comparación con la manual y puntualizaron además que reduce el riesgo de posibles complicaciones respiratorias y prolonga la supervivencia en pacientes con enfermeda-

des neuromusculares o parálisis cerebral. En el presente trabajo, se alcanzaron similares resultados con respecto a la disminución de complicaciones respiratorias en el grupo de estudio con el empleo del método mecánico.

Conclusiones

Sobre la base de los indicadores clínicos y funcionales, se comprobó la importancia médica de los dos métodos aplicados (tos asistida manual y mecánicamente), en la mejoría clínica de niños con diagnóstico de parálisis cerebral con grado de discapacidad grave y profundo.

La utilización del método de tos asistida mecánicamente en niños con enfermedades neuromusculares o parálisis cerebral reduce el riesgo de posibles complicaciones respiratorias aguda.

Se comprobó la superioridad del método de asistencia mecánica (80 % de remisión total) sobre el de asistencia manual en niños con enfermedades neuromusculares o parálisis cerebral (no hubo remisión total).

El 33,3 % de los niños del grupo control presentó procesos infecciosos respiratorios durante el tratamiento, como complicación.

Se debería extender inicialmente en algunos de los hospitales de cada provincia la técnica mecánica asistida no invasiva para disminuir la mortalidad por enfermedades respiratorias infecciosas en los niños y por otra parte, priorizar la preparación técnica de los recursos humanos necesarios para esta importante actividad de carácter social en la esfera de la Salud.

Referencias Bibliográficas

1. National Institute of Neurological disorders and stroke . La parálisis cerebral: esperanza a través de la Investigación. MMWR. 2004;p.1-24. [Consultado: 11 de marzo de 2009]. Disponible en: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/spanish/paraliscerebral.htm>.

2. Fundación de Investigación y Educación (UCP). Parálisis Cerebral: Datos y Estadística. MMWR. 2005;p.1-4. [Consultado: 11 de marzo de 2009]. Disponible en: http://www.ucp.org/ucp_generaldoc.cfm/1/3/43/43-43/3321.
3. Braverman MJ. Airway Clearance Dysfunction Associated with Cerebral Palsy. An Overview. Rev. Advanced Respiratory 2001.
4. Yale Medical Group. Trastornos Neurológicos. The Physician of Yale University.MMRW.[en línea] 2005;p.1-4. [Consultado: 15 de marzo de 2005]. Disponible en: <http://ymghealthinfo.org/content.asp?pageid=P05704>
5. Calderón González R, Calderón-Sepúlveda RF. Tratamiento clínico (no quirúrgico) de la espasticidad en la parálisis cerebral. Rev Neurol. 2002;34(1):1-6.
6. Hutton JL, Hemming K. Life Expectancy of children with cerebral palsy. Clin Perinatal. 2006;33(2):545-555.
7. Pérez Alvarez L. Parálisis cerebral infantil: Manifestaciones clínicas, complicaciones, pronóstico, expectativa de vida. Proyecto Esperanza para los niños discapacitados. MMWR. 2001. [Consultado: 21 de enero de 2009]. Disponible en: <http://www.pesperanza.cmv.sld.cu>.
8. Disc@pnet. Parálisis Cerebral. Salud y discapacidad.2005;p.1-14. [Consultado: 15 de marzo de 2005]. Disponible en: <http://salud.discapnet.es/enfermedades+discapacitantes/paralisis+cerebral/descripcion.htm>.
9. Mogar D, Dunne K, Nuallain S., Galliney G. Prevalence of cerebral palsy in the best of Ireland 1990-1999. Rev Med Child Neurol. 2006 Nov; 48(11):892-895.
10. Seddon PC, Khan Y. Respiratory problems in children with neurological impairment. Arch Dis Child. 2003 Jan;88(1):75-8.
11. Veugelers R, Calis AC Elsbeth, Pennigne CA. population-based nested case control study on recurrent pseudomonas in children with severe generalized cerebral palsy. Ethical considerations of design and representativeness of the study sample. BMC. Pediatr. 2005 Jul; 19(5):123-129.
12. Bringas-Grande A, Fernández-Luque A, García-Alfaro C, Barrera-Chacón M, Toledo-González M, Domínguez-Roldán JM. Parálisis Cerebral infantil: estudio de 250 casos. Rev Neurol. 2002;35(9):812-81.
13. Bach JR. Mechanical insufflation-exsufflation. Comparison of peak expiratory flow with manually assisted and unassisted coughing techniques. Am J Med Rehabil. 2005;84(2): 83-91.
14. Vianello A, Corrado A, Arcaro G, Gallan. Mechanical insufflation-exsufflation improves outcomes for neuromuscular with respiratory tract infections. Am J Phys Med Rehabil. 2005 Feb; 84(2):83-8.
15. Sancho J, Servera E, Díaz J and Marín J. Efficacy of Mechanical Insufflation-Exsufflation in medically stable with Amyotrophic Lateral Sclerosis. Chest. 2004;(125):1400-1405.
16. Howard Ponich B. Airway Clearance in children with neuromuscular weakness. Current Opinion in Pediatrics. 2006;18(3): 227-281.

Recibido: 25 de junio de 2009.

Aceptado: 20 de noviembre de 2009.

APLICABILIDAD DEL CRITERIO DE RIESGO. OPTIMIZACIÓN DE LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS MEDICAMENTOS

Santa Deybis Orta-Hernández,¹ Diadelis Rémirez-Figueredo,¹ Judith Cartaya-López,¹
Julián Rodríguez-Álvarez,² Giset Jiménez-López,³ María Teresa Milanés-Roldán¹
y Lídice Fernández-Gutiérrez.¹

¹Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. ²Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. ³Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

Resumen. La identificación y clasificación de los riesgos de los productos que serán sometidos a estudios clínicos y registro sanitario ha constituido un reto regulatorio para el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), desde hace más de una década. En el 2002, se inició, un trabajo minucioso y una extensa revisión bibliográfica sobre el tema, por especialistas de diferentes áreas del Centro. Esta tarea concluyó con una propuesta que fue presentada al Forum Nacional de Ciencia y Técnica de 2004 como *Pautas para la evaluación de las categorías de riesgo de los medicamentos*. Posteriormente, se organizó y trabajó con una comisión de intercambiabilidad terapéutica, que identificó a la clasificación y posible medición de riesgo para establecer prioridades para los estudios de BE como uno de los problemas a resolver. Se identificó, elaboró, implementó y evaluó una herramienta (algoritmo) que permite realizar la evaluación de riesgo de los medicamentos, lo cual se regula en un documento normativo *Evaluación de riesgo sanitario de los medicamentos*. El trabajo se realizó en tres etapas. La primera abarcó una revisión bibliográfica; la segunda, la elaboración del algoritmo y su documento normativo y tercera, la implementación y evaluación de su aplicación. Se evaluó la aplicabilidad y generalización de la utilización del algoritmo para el establecimiento de riesgo sanitario en la rutina de las evaluaciones clínicas realizadas a los trámites de registro y ensayo clínico en el CECMED, en el periodo comprendido de abril de 2007 hasta abril de 2009, que incluyó medicamentos, productos biológicos y productos naturales. Los resultados de la aplicación se evaluaron progresivamente en diferentes etapas, conforme se incorporaban a la rutina de trabajo y se consolidaba la obtención de la información. Se recopiló la información correspondiente a 394 productos en diferentes trámites, 297 medicamentos y productos naturales y 97 productos biológicos, en la que el riesgo mayor en general se encontró para los biológicos (46,4 %) y el medio para los medicamentos. Los niveles de riesgo identificados tanto para medicamentos como para productos biológicos, se co-

rrespondieron en su mayoría con la magnitud, o la complejidad o las características o con ellas tres de cada uno de ellos, así como su etapa de desarrollo, acción farmacológica o indicación terapéutica. Se identificó como un valor agregado a la aplicación de este algoritmo, la incorporación de sus resultados a la toma de decisiones en las diferentes entidades en que se utilice, teniendo en consideración el nivel de riesgo establecido *a priori* para los productos a que se aplique; además los resultados de su generalización resultan útiles y válidos tanto para el campo de la demostración de intercambiabilidad, como para la evaluación de los productos biológicos, en especial, para la etapa de desarrollo clínico de los productos, ya que permite el establecimiento del riesgo por el solicitante (productor/promotor) y por los evaluadores en las diferentes entidades [CECMED, Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), Ministerio de Salud Pública, etc.], así como el establecimiento de las prioridades en el proceso de evaluación en el CECMED, que da respuesta a uno de los principales objetivos que se trazara la Institución.

Palabras clave: medicamentos, productos biológicos y naturales, riesgo sanitario, identificación, clasificación, evaluación de riesgo.

Introducción

Cuando se establecen las fases del desarrollo de un nuevo medicamento y la relación con su seguridad, se describen en la etapa pre-clínica los efectos farmacológicos, así como su toxicidad y se establece un índice terapéutico que es esencial para que se pueda realizar una evaluación riesgo-beneficio (R-B) y se inicie el estudio clínico. La utilización de un medicamento requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Idealmente debieran utilizarse medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo.

En la práctica, el uso de la mayor parte de los medicamentos implica un cierto riesgo que debe intentarse reducir al mínimo.¹

El registro sanitario de un medicamento no implica que se cuente con todas las evidencias de su eficacia y seguridad, de hecho, constantemente se hace necesario adoptar medidas regulatorias que irían desde la modificación de las condiciones de su uso hasta la retirada del mercado en algunos países por reacciones adversas.² Por lo que la seguridad de cualquier medicamento debe evaluarse durante toda su vida útil. En el caso de que se detecte una frecuencia anómala de alguna reacción adversa, se genera una alerta que puede requerir la realización de ensayos clínicos o estudios epidemiológicos específicos para cuantificar los factores de riesgo.³

Además de reacciones adversas, los medicamentos pueden ocasionar otros problemas tales como ineficacia, dependencia o intoxicaciones, aspectos que deben vigilarse, ya que originan morbilidad, hospitalización e incluso muerte.^{4,5} Estos problemas implican tener en consideración la evaluación, estimación, control y seguimiento, manejo de los riesgos asociados al proceso de investigación-desarrollo y su uso en la práctica médica.^{6,7}

La identificación y clasificación de los riesgos de los productos que serán sometidos a registro, e incluso, a estudios clínicos, desde finales de los años noventas, ha constituido un reto regulatorio para el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). A finales de 2002, se inició una extensa revisión bibliográfica sobre el tema, que concluyó con una propuesta de *Pautas para la Evaluación de las Categorias de Riesgo de los Medicamentos*, que se consolidó con el trabajo realizado durante la 1. Conferencia de Reglamentación Farmacéutica (2004) por una comisión sobre el tema de la Intercambiabilidad Terapéutica, en

la cual se identificó como uno de los problemas a resolver la clasificación de riesgo de los medicamentos y la posible medición de este riesgo para establecer las prioridades para la realización de los estudios de bioequivalencia (BE).⁸⁻¹⁰ Así, se concibió abordar la identificación y preparación de una herramienta que permitiera realizar la evaluación de riesgo de los productos y proponer acciones para el perfeccionamiento de la Clasificación de Riesgo Nacional.

A finales de 2006, se conformó y aplicó el algoritmo para la evaluación de riesgo de los productos y se demostró con esta evaluación que en todos los casos, existía correspondencia con los resultados obtenidos en la evaluación realizada por los especialistas del grupo de riesgo que trabajó en la discriminación reguladora (*criterios de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PANDRH) + otros criterios*)^{8,10,11} para establecer el listado de productos priorizados para la realización de estudios de BE. Este algoritmo fue incluido en el Anexo No. 7, de la Regulación 18-2007 *Requerimientos para los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia*¹² y en 2008, se incorporó a la Regulación 21-2008 *Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos*.¹³

Los resultados de la aplicación de este algoritmo han sido útiles y válidos tanto para el campo de la demostración de intercambiabilidad terapéutica, como para la evaluación de cualquier otro tipo de productos,^{14,15} ya sea en el proceso de autorización de ensayo clínico, como en el de registro sanitario, lo que permite el establecimiento del riesgo por el solicitante (productor/promotor) y por los evaluadores en las diferentes entidades (CECMED, Centro Nacional de Farmacoepidemiología (CDF), MINSAP, etc.). En esta ocasión, se procedió a validar esta herramienta durante su uso en el

proceso de evaluación clínica de las solicitudes de Registro y Autorización de ensayos clínicos en el CECMED durante 2007 y 2008.

Los objetivos de este trabajo consistieron en:

- Describir la elaboración del algoritmo para la evaluación de riesgo que se emplea para clasificar los productos en el proceso de I + D y los que pretenden obtener autorización de comercialización.
- Evaluar la implementación y aplicabilidad del algoritmo para el establecimiento de riesgo en las evaluaciones clínicas realizadas entre 2007 y el último trimestre de 2009 en el CECMED.
- Demostrar la introducción y generalización de la aplicación del algoritmo en el proceso de evaluación de los diversos trámites en el CECMED.

Materiales y Métodos

La ejecución de este trabajo, se concibió en tres etapas.

Primera etapa (2002-2003)

■ Incluyó una extensa revisión bibliográfica sobre criterios internacionales y nacionales que abordaran el tema, en su enfoque sobre riesgo farmacológico, poblacional e individual, para los productos en investigación en su proceso de I + D y los que pretendan ser comercializados. Se incluyó la revisión de diferentes glosarios de términos y definiciones, así como de artículos, cursos, publicaciones varias de la OMS, FDA, EMEA, España, Francia.^{2,4,6-8,14,15} Esta etapa concluyó con el análisis y discusión de los criterios establecidos internacionalmente para su adecuación a la realidad y expectativas cubanas en lo que concierne a la seguridad de los medicamentos, expresados en términos de R-B.

Segunda etapa (2004-2007)

■ Se trabajó en la clasificación de riesgo considerando los criterios de riesgo sanitario de

la OMS, análisis de riesgo de PANDRH y los criterios nacionales establecidos en la Regulación de BE. Se revisaron con estos criterios los medicamentos incluidos en el Cuadro Básico (CBM) para el establecimiento de prioridades en la realización de estudios de BE en el país.

■ Se realizaron reuniones de trabajo con el grupo de Riesgo, creado en la Comisión de Intercambiabilidad, para concebir un instrumento que permitiera evaluar el riesgo en los productos antes mencionados y se elaboró un algoritmo para establecer el nivel de riesgo en ellos. Para su implementación, se realizó una comprobación de su aplicabilidad para la evaluación del riesgo de cada uno de los productos que se encuentran entre los priorizados para la realización de estudios de BE.

■ Se incluyó el Anexo 7. *Evaluación de Riesgo Sanitario de los Medicamentos*, en el que se establece la aplicación del algoritmo en el ámbito regulador del CECMED, en las regulaciones 18-2007 *Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia* y 21-2008 *Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos* y se circuló en más de tres regulaciones en proceso de actualización y elaboración en el CECMED, relacionadas con trámites de ensayos clínicos y autorización de comercialización.

Tercera etapa (2007-2009)

Cerró el ciclo de la generalización con la evaluación de la implementación de esta Regulación. Para ello, se realizó:

■ la revisión de la evaluación de riesgo en trámites de ensayos clínicos y modificaciones de productos biológicos y medicamentos realizadas en el 2007, 2008 y primer cuatrimestre de 2009.

■ la revisión de la evaluación de riesgo realizada en trámites de registro para productos biológicos entre abril de 2008 y abril de 2009, así como en medicamentos y produc-

tos naturales realizadas entre noviembre de 2008 y abril de 2009.

- la determinación del nivel de riesgo de los productos evaluados según tipo de trámite, clasificación farmacológica y novedad.
- el análisis del posible impacto de riesgo establecido en el proceso de desarrollo clínico del producto.

Resultados y Discusión

Primera etapa

En la descripción de los resultados solamente se hace referencia a los aspectos relacionados con la evaluación de riesgo y su manejo en el campo de la investigación-desarrollo del producto (I + D), la intercambiabilidad terapéutica y la autorización de comercialización según su enfoque internacional.

Queda claro que la presentación de la evaluación de riesgo a la autoridad reguladora de medicamentos (ARM) resulta beneficiosa para el proceso de I + D, pues permite al promotor, conocer y clasificar los riesgos potenciales de antemano, por lo que facilita la evaluación de seguridad del producto y en la etapa de precomercialización, permite al productor individualizar *a priori* el riesgo conocido y con esto, agilizar el proceso de evaluación del producto en cuestión. Como ejemplos, se pueden citar algunos aspectos relacionados con el manejo de riesgo, el cual se considera un proceso iterativo durante toda la vida del producto y que a su vez, incluye varios procesos:^{2,4,5-10}

- Evaluación del balance R-B.
- Desarrollo e implementación de herramientas para minimizar los riesgos mientras que se mantengan los beneficios.
- Evaluación de la efectividad de las herramientas y reevaluación del balance R-B.

Además, considera los aspectos relacionados con los informes finales de los estudios realizados para la autorización de

comercialización, en los que entre otras cuestiones, se recomienda que este informe final incluya el establecimiento de los riesgos, beneficios y utilidad del producto, redactados con suficientes detalles para permitir al evaluador comprender y adquirir conocimiento acerca del producto de una manera independiente y completa.

Se conoce además, que la autorización para que los medicamentos genéricos entren al mercado debe basarse en las evaluaciones,^{9,11} realizadas por el organismo de control de medicamentos, de la BE de estos por comparación con la de los productos usados como patrones en el país y que los estudios *in vivo* de BE de los productos que ya están en el mercado y significan un riesgo elevado para la salud, así como de otros productos de gran riesgo cuya aprobación esté en trámite, deberán efectuarse estrictamente dentro del plazo fijado por la autoridad sanitaria.

Segunda etapa

Por todo lo descrito anteriormente, se recomienda el establecimiento de la clasificación de riesgo, así como contar con listados de prioridades para la realización de estudios de BE en el país. Se plantea por la OMS que el fundamento de la metodología para la evaluación de las categorías de riesgo sanitario, lleva implícito:

- La limitación de los países en la aplicación de las normas de BE a todos los productos.
- Una selección racional de los ingredientes activos que se le exigirá estudios de BE.
- La decisión de Salud Pública, al evaluar la relación R-B.

El grupo de riesgo trabajó en la discriminación reguladora de la necesidad de realizar estudios de BE en Cuba y tomó en cuenta, además de los criterios de PANDRH, otros criterios tales como:

- Prioridad sanitaria nacional.

- Productos tributarios de demostración de intercambiabilidad y BE.
- Clasificación de prioridad sanitaria de acuerdo con el Sistema VEN (vitales, esenciales, no esenciales y menos esenciales y especiales).
- Clasificación de acuerdo con el riesgo sanitario (elevado, intermedio, bajo).
- Revisión de los listados que aparecen en la Regulación 18/99 *Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia y su actualización*.
- Clasificación de riesgo según modelo ponderado (PANDRH).
- Relación armonizada de principios activos prioritarios para la realización de estudios de BE (Cuba/Venezuela).

Otro de los objetivos identificados estuvo relacionado con la elaboración de una herramienta que permitiera realizar esta evaluación de riesgo, de manera integral, ágil y factible y que tomara en consideración los aspectos ya identificados.

Se hizo necesario elaborar un algoritmo que respondiera a los elementos tratados anteriormente. Para tal fin, se identificaron las fuentes a utilizar para la proposición del grupo, las cuales incluyeron:

- Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Ventana Terapéutica y Reacciones Adversas).
- Propuesta de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Argentina (ANMAT) (Ventana Terapéutica).
- Guías de FDA 2004, Farmacoepidemiología española (intención de uso del producto).

Entre los elementos a incorporar en el algoritmo, se tuvo en consideración la Ventana (índice) Terapéutica que es la medida que relaciona la dosis que se requiere para producir un efecto deseado con la que provoca un efecto indeseado. En los estudios con animales de experimentación, se define como la rela-

ción entre la dosis letal 50 (DL_{50}) y la efectiva (DE_{50}) del medicamento ($VT = DL_{50}/DE_{50}$). En el caso de los estudios en seres humanos, se define como el coeficiente entre la concentración máxima no tóxica (CMNT) y la concentración mínima tóxica (CMT): ($VT = CMNT/CMT$).

Con respecto a la ventana terapéutica, se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar los valores límites de la ventana o el margen terapéutico y describir la fórmula para su cálculo. Así, se llegó al consenso de tomar como valor límite 2 (según ANMAT de Argentina), denominarlo como Margen Terapéutico Estimado y realizar el cálculo a partir de la relación dosis máxima reconocida/dosis mínima estudiada. Cuando no se conoce este margen terapéutico, por no haberse realizado aún los estudios al respecto, por ejemplo, en los productos que entran en Fase I, se considera con la mayor puntuación (3), lo que implica un elevado riesgo.

Se identificaron además como aspectos a tomar en consideración para el establecimiento de las categorías de riesgo los siguientes:

- Información de seguridad de los medicamentos, representada por el establecimiento de un margen terapéutico estimado (dosis máxima reconocida/dosis mínima estudiada) que fluctúa alrededor del valor 2, como se explicó anteriormente.
- Prevalencia de uso del producto y tiempo de comercialización. Se evalúan en conjunto, estableciendo como límite 5 años, para hacer las consideraciones de riesgo.
- Clasificación farmacológica, atendiendo al Sistema Internacional de Clasificación Anatómico-Terapéutico-Química (ATC) del Consejo Médico Nórdico, codificando los grupos farmacológicos hasta el nivel terapéutico.
- Población a la que va dirigida, teniendo en consideración para el establecimiento del puntaje de riesgo, su indicación en poblaciones especiales (embarazadas, lactan-

tes, niños, ancianos, con insuficiencia renal o hepática), así como la población diana (la específica para una indicación determinada).

■ Gravedad de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), aquí se establece el puntaje de acuerdo con la clasificación de la OMS, tomando en consideración desde el aumento de la mortalidad y amenaza vital para el mayor puntaje (3), el aumento de ingresos hospitalarios o prolongación de la estadía hospitalaria, o enfermedad incapacitante, o aparición de RAM moderada, para el puntaje 2 y la aparición de RAM leve para un punto.

Todos estos aspectos fueron desglosados y analizados y se conformó el algoritmo para la evaluación de riesgo en el que la clasificación de riesgo depende de la magnitud o complejidad o características de cada uno de estos elementos en los diferentes productos que se evalúan (Tabla 1).

El nivel de riesgo se categorizó entre I y III según las características y compromiso que presente el producto, en relación con su indicación, población a la que esté dirigido, seguridad (comportamiento de las RAM), características farmacológicas y periodo de comercialización. En el algoritmo propuesto se hizo la sumatoria y se establecieron las categorías según los puntajes siguientes:

Riesgo	Puntos
III (Mayor/Alto)	11 – 18
II (Medio/Moderado)	6 – 10
I (Menor/Bajo)	= 5

Para comprobar la aplicabilidad y validez del algoritmo, se aplicó a todos los productos priorizados para la realización de estudios de BE (Tabla 2).

Se comprobó que existe correspondencia total con los resultados obtenidos en la evaluación realizada por el grupo de riesgo que trabajó en la discriminación reguladora (criterios de PANDRH + otros) para establecer

los productos priorizados para la realización de estudios de BE. Una de las ventajas de la utilización de este algoritmo está implícita en la posibilidad de que una vez establecida la categoría de riesgo del producto, se puede ubicar en el contexto de la clasificación de VEN adoptada en Cuba, por la que se establece la condición de Uso del Cuadro Básico de Medicamentos del país. El algoritmo fue aplicado también satisfactoriamente por especialistas del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología en la evaluación de riesgo de un grupo de productos (106) cuyos resultados se presentaron en el Taller de Intercambiabilidad Terapéutica CECMED, 2007.

Por los resultados de su aplicabilidad, este algoritmo que define y establece condiciones de riesgo, se incluyó en los documentos normativos para la obtención de registro sanitario o autorización de ensayos clínicos, como Anexo No. 7 en la Regulación 18-2007 *Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia y en la Regulación 21-2008 Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos*. Este anexo se encuentra actualmente incorporado a los proyectos de regulaciones relacionadas con los ensayos clínicos y el registro de medicamentos.

Tercera etapa

Como resultado de la inclusión de este algoritmo en la Regulación 18-2007 *Requerimientos para Estudios de BD y BE*, se comenzó su aplicación en las evaluaciones de los productos para los que se había solicitado la Autorización o Modificación de ensayos clínicos en el CECMED desde 2007 hasta 2009. Los resultados consolidan la evidencia de los beneficios que ha aportado la implementación del algoritmo por los evaluadores en el CECMED (Tablas 3 a 11). No se incluyó la evaluación realizada por promotores y productores, por no contar con la

Tabla 1. Propuesta de algoritmo para la evaluación de riesgo de los productos.

Aspectos a tomar en cuenta	Categorías de riesgo		
	Mayor/Elevado	Medio/Moderado	Menor/Bajo
Margen terapéutico estimado			
(Dosis máxima reconocida/Dosis mínima estudiada) = 2			
≤ 2	3		
> 2		2	
Productos que se administran a dosis única, en los que no se puede establecer dosis máxima, uso profiláctico, entre otros.			1
Tiempo de comercialización			
Más de 5 años.			1
Menos de 5 años.		2	
Nuevo producto.	3		
Clasificación farmacológica			
Antiinfecciosos, cardiovascular, neurológico, inmunomoduladores, antineoplásicos, sangre y otros biológicos.	3		
Endocrino metabólico, músculo esquelético, parasitología, respiratorio.		2	
Dermatológico, digestivo, genitourinario, órganos sensoriales varios.			1
Población a la que va dirigida (precauciones especiales)			
Poblaciones especiales (embarazadas, lactantes, niños, ancianos).	3		
Casos especiales (insuficiencia renal o hepática)	3		
Población diana (específica para una indicación determinada).		2	
No aparezca en los grupos anteriores.			1
Gravedad de la RAM			
Aumento de la mortalidad o amenaza vital.	3		
Aumento de ingresos hospitalarios o prolongación de la estadía hospitalaria o enfermedad incapacitante o RAM moderada.		2	
RAM leve.			1

infraestructura necesaria para la recolección de la información correspondiente. Resultó indispensable detallar los aspectos relacionados con los periodos en que se evaluó la implantación de la Regulación, ya que es muy difícil, obtener la implementación completa y absoluta desde su aprobación. Por esa ra-

zón, los productos presentados a ensayos clínicos, tienen su evaluación desde 2007 hasta el momento actual y los que se presentan a registro, en particular, medicamentos y productos naturales, solo se incluyeron en el último semestre (noviembre de 2008 hasta abril de 2009).

Tabla 2. Resultados de la aplicación del algoritmo para evaluación de riesgo de los productos priorizados para la realización de estudios de bioequivalencia por la autoridad reguladora de medicamentos cubana.

Producto	MTE	TC	ATC	PE	RAM	Total
Fenitoína 50 mg, tabletas masticables	3	1	N03 A 3	3	2	12
Carbamazepina 200 mg, tabletas	3	1	N03 A 3	2	2	11
Valproato de Mg 190 mg, tabletas	3	1	N03 A 3	2	2	11
Valproato de sodio 500 mg, tabletas	3	1	N03 A 3	2	2	11
Ciclosporina 200 mg, cápsulas y 25 y 100 mg, tabletas	3	1	L04 A 3	3	2	12
Verapamilo 80 mg, tabletas	3	1	C08 C 3	2	2	11
Carbonato de litio 250 mg, tabletas	3	1	N05 A 3	2	2	11
Digoxina 0,1 mg, tabletas	3	1	C01 A 3	3	2	12
Teofilina 170 mg, tabletas	3	1	R03 D 2	3	2	11
Warfarina sódica 2 y 10 mg, tabletas	3	1	B01 A 3	3	2	12
Ametopterín 2,5 mg, tabletas	3	1	L01 B 3	3	3	13
Etambutol, tabletas	3	1	J04 A 3	2	2	11
Tamoxifeno 20 mg, tabletas	3	1	L02 B 3	2	1	10
Indinavir 200 mg, cápsulas	3	1	J05 A 3	2	2	11
Lamivudina 150 mg, cápsulas	3	1	J05 A 3	2	2	11
Zidovudina 100 mg, cápsulas	3	1	J05 A 3	2	2	11
Estavudina 40 mg, cápsulas	3	1	J05 A 3	2	2	11

Se describe el puntaje de cada aspecto evaluado y se establece riesgo alto (III) para 20 de los 21 productos evaluados (puntaje = 11). MTE Margen terapéutico estimado (Dosis mínima estudiada/Dosis máxima reconocida). TC Tiempo de comercialización. ATC Clasificación Anatómo-Terapéutico-Química, según Consejo Médico Nórdico. PE Población a la que va dirigida (precauciones especiales). RAM Gravedad.

Fueron evaluados 32 productos (Tabla 3), de los cuales, el 68,7 % pertenecía al grupo de los biológicos, en el que a su vez, se con-

centraba la mayoría de los nuevos productos, con blancos terapéuticos dirigidos bien a enfermedades que amenazan la vida de los

pacientes (ej. CIGB 228, Heberprovac, CIGB 500, NacGM3 VSSP, CIMAVAX EGF, IorT1hT, Cima HER, Ribavirina, Ciclosporina) o que constituyen vacunas profilácticas (ej. Vac. Hib Adyuv. Pentavalente, Vac. DPT-Hib) dirigidas en muchos casos, a poblaciones infantiles, como un ejemplo de riesgo potencial de los productos.

Aún cuando se describieron solo 32 productos, sin embargo, fueron realizados 46 trámites, en los que algunos de los productos mencionados, fueron propuestos para diferentes indicaciones. Vale puntualizar que este trabajo, se realizó atendiendo al tipo de producto y no al número de solicitudes presentadas con el mismo producto.

Un aspecto evaluado por lo importante que resulta fue la novedad del producto. De los evaluados, 21 correspondieron a la categoría de nuevos (19 monofármacos y dos

combinaciones), mientras que 11 eran productos conocidos. Al igual que con los genéricos, esta evaluación se aplica a los productos biológicos y tiene particular importancia teniendo en consideración las características y la complejidad y novedad de los productos involucrados y en muchos casos, el desconocimiento total del posible riesgo sanitario de estos productos, por tratarse de su primera aplicación en seres humanos y en otros, por no tener establecidos regímenes de dosis, lo que dificulta la obtención de un puntaje en la evaluación del índice terapéutico respectivo.

La mayoría de los productos que se encontraban en etapa de I + D correspondieron a los biológicos (16/22) y a la forma farmacéutica inyectable (14/20) (Tabla 4). Todo lo contrario sucedió con los medicamentos, ya que la mayoría de los estudios, se realizó con tabletas (7/10).

Una de las ventajas para la utilización de este algoritmo está implícita en la posibilidad de que una vez establecida la categoría de riesgo del producto, se puede ubicar en el contexto de la evaluación de riesgo que se aplica en el ámbito internacional, lo cual ha resultado válido en estos productos. Las puntuaciones obtenidas en todos los casos, se corresponden con riesgo moderado (6 a

Tabla 3. Productos evaluados en trámites de ensayos clínicos. CECMED, 2007.

Tipo de producto	Evaluados	%
Medicamentos	8	25,0
Productos biológicos	22	68,7
Productos naturales	2	6,3
Total	32	100,0

Tabla 4. Evaluación de riesgo según tipo, forma farmacéutica y etapa de desarrollo. CECMED, 2007.

Forma farmacéutica	Tipo de producto							Total
	I + D	Medicamentos registrados	Subtotal	I + D	Biológicos registrados	Subtotal		
Tabletas	2	5	7	–	–	–	7	
Inyectables	–	–	–	14	6	20	20	
Tópicos	1	1	2	1	–	1	3	
Otros	1	–	1	1	–	1	2	
Total	4	6	10	16	6	22	32	

I + D Investigación + Desarrollo.

10 puntos) y alto (11 a 18 puntos), lo que está en correspondencia con la clase de productos que se utilizan, las etapas de su desarrollo clínico, las indicaciones propuestas y su clasificación farmacológica. La aplicabilidad y validez del algoritmo fue corroborada por los resultados (Tabla 5) correspondientes al nivel de riesgo para cada producto conforme a su clasificación farmacológica y que lleva implícita la indicación del producto y sus expectativas de seguridad.

En estos resultados sobresalió el número de productos en estudio que clasificaron como antineoplásicos e inmunomoduladores (14), lo cual se corresponde con el desarrollo actual de los productos contra el cáncer, ya sean los nuevos péptidos, los anticuerpos monoclonales, las vacunas terapéuticas, los interferones o las combinaciones terapéuticas de estos productos. En segundo lugar,

se encontraron los antiinfecciosos (6), en los que las vacunas profilácticas ocupan casi por completo el espacio.

Entre abril y octubre de 2008, se evaluaron 202 trámites en 46 productos biológicos y entre noviembre de 2008 y abril de 2009, 170 trámites en 29 productos biológicos (Tabla 6).

El riesgo estimado conforme al tipo de producto biológico, se clasificó atendiendo a su acción farmacológica y su papel terapéutico en vacunas profilácticas (incluidas las combinadas), anticuerpos monoclonales (AcM) y vacunas terapéuticas, hemoderivados y otros biológicos. En 75 productos evaluados (46 y 29 en los semestres considerados entre abril de 2008 y abril de 2009) (Tabla 7), no se identificó riesgo bajo en ninguno de los productos evaluados, lo que está en concordancia con la conocida complejidad que suelen presentar las moléculas de

Tabla 5. Riesgo evaluado atendiendo a la clasificación farmacológica de los productos. CECMED, 2007.

Clasificación farmacológica (ATC)	Riesgo		Productos
	III (Alto)	II (Medio)	
Sistema alimentario	–	2	2
Sangre y sus derivados	1	2	3
Cardiovascular	1	–	1
Dermatológicos	–	3	3
Genitourinario	–	2	2
Antineoplásicos e inmunomoduladores	13	1	14
Antiinfecciosos	3	3	6
Músculo esquelético	–	1	1
Total	18 (56,2 %)	14 (43,8 %)	32

Tabla 6. Riesgo identificado en los productos biológicos evaluados. CECMED, abril de 2008 a abril de 2009.

Riesgo	Abril a octubre de 2008		Noviembre de 2008 a abril de 2009		Total	
	Productos	%	Productos	%	Productos	%
Alto (11 a 18 puntos)	18	39,1	12	41,3	30	40,0
Medio (6 a 10 puntos)	28	60,9	17	58,7	45	60,0
Total	46	100,0	29	100,0	75	100,0

Tabla 7. Resultados de la evaluación de riesgo atendiendo al tipo de producto biológico. CECMED, abril de 2008 a abril de 2009.

Productos biológicos	Riesgo					
	Alto		Medio		Total	
	Productos	%	Productos	%	Productos	%
Vacunas profilácticas	0	0,0	15	100,0	15	20,0
AcM y vacunas terapéuticas	17	73,9	6	26,1	23	30,7
Hemoderivados	1	11,1	8	88,2	9	12,0
Otros	12	42,8	16	57,2	28	37,3
Total	30	100,0	45	100,0	75	100,0

los productos biológicos, su blanco terapéutico y la población a la que van dirigidos. El 40 % de los productos tuvo un riesgo alto y el 60 % presentó riesgo intermedio. No sorprendió que el 100 % de la vacunas profilácticas (15) (HB, vax-TET, VA-MENGOC-BC, Pentavalente, DT, Quimi-Hib, vacuna IPV, entre otras) tiene un riesgo sanitario medio y que el 73,9 % de las terapéuticas (17) (cimaHER, anti-CEA, CIGB 300, CIGB 500, NGcGM3, CIMAvax-EGF) tiene un riesgo alto.

Para el caso de los hemoderivados (biomodulina T, estreptoquinasa, inmunoglobulina humana 16 %, albúmina 20 %, octanato), que constituyó el grupo con menor número de productos evaluados (9), el riesgo en la mayoría de los casos fue mediano, atendiendo a que hubo pocos productos novedosos y su acción farmacológica, así como su blanco terapéutico, están bien identificados. Por

último, el grupo constituido por otros productos biológicos (Heberitro, Gel interferon, Neupogen, Roferon-A, ior EPONOVA, Hebermin) requirió mención aparte, pues incluyó diferentes productos que están destinados a todo tipo de enfermedades y son muy diversas las acciones farmacológicas que los identifican. Aquí el riesgo medio (57,2 %) y el alto (42,8 %), se comportaron casi de la misma manera.

Aunque el número de productos evaluados en solicitudes de trámites de ensayos clínicos fue menor (27) en el periodo evaluado (Tabla 8), el riesgo sanitario de los productos que se encontraban en la etapa de desarrollo clínico resultó elevado en el 63 % de ellos. En el caso de los diferentes trámites de registro sanitario, se identificó un riesgo medio en el 73 % de los productos, lo que se correspondió con productos conocidos, en

Tabla 8. Resultados de la evaluación de riesgo en productos biológicos, según tipo de trámite solicitado. CECMED, abril de 2008 a abril de 2009.

Trámites	Riesgo					
	Alto		Medio		Total	
	Productos	%	Productos	%	Productos	%
Ensayos clínicos	17	63,0	10	37,0	27	36,0
Registros sanitarios	13	27,0	35	73,0	48	64,0
Total	30	100,0	45	100,0	75	100,0

poblaciones diana bien identificadas y diversos blancos terapéuticos.

Para el caso de los medicamentos y productos naturales, aunque el algoritmo se aplica desde principios de 2008, no se pudo contabilizar y analizar la información hasta que fue válida la puesta en marcha de la base de datos creada a esos efectos. Por esta razón, la información que se recopiló y analizó correspondió al semestre noviembre de 2008 a abril de 2009. Se incluyó lo referido a las evaluaciones clínicas del riesgo en medicamentos y productos naturales, ya que en la etapa solo se evaluó un ensayo clínico en un producto natural con riesgo intermedio.

La tabla 9 describe el nivel de riesgo identificado en cada uno de los trámites de registro realizados. En el caso de los medicamentos, a diferencia de los productos biológicos, el riesgo elevado fue mucho menor de 13,6 % y la mayoría se correspondió con riesgo intermedio con 83,2%. Solo el 3,2 fue identificado con riesgo bajo.

En la distribución según categoría farmacológica de los 39 medicamentos con nivel de riesgo alto identificado (Tabla 10) se incluyó en ella, un 74,4 % de antineoplásicos y en el 25 % restante, se incluyeron los antiinfecciosos, antivirales y los utilizados para el tratamiento del sistema nervioso central, lo cual está en concordancia con lo que se describe internacionalmente.

Tabla 9. Nivel de riesgo identificado según tipo de trámites de registro en medicamentos. CECMED, noviembre de 2008 a abril 2009.

Trámite	Alto		Riesgo Medio		Bajo		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No	%
NS	28	71,8	77	32,4	4	44,4	109	38,1
REN	9	23,1	97	40,8	–	–	106	37,1
MOD	–	–	10	4,2	1	12,2	11	3,8
RST	2	5,1	54	22,6	4	44,4	60	21,0
Total	39	13,6	238	83,2	9	3,2	286	100

Trámites de inscripción (NS), renovación (REN), modificación (MOD) y autorización de comercialización temporal (RST).

Tabla 10. Medicamentos con riesgo alto según clasificación farmacológica. CECMED, noviembre de 2008 a abril 2009.

Categoría farmacológica	Riesgo alto	
	Medicamentos	%
Antiinfecciosos	3	7,7
Sistema nervioso central	4	10,2
Antivirales	3	7,7
Antineoplásicos	29	74,4
Total	39	100,0

A modo de resumen, la tabla 11 muestra los tipos de productos (medicamentos, productos naturales y biológicos) que han sido evaluados en el CECMED, desde 2007, en trámites de registro sanitario y ensayos clínicos, a los cuales se les ha aplicado el algoritmo para la evaluación del riesgo sanitario y se han clasificado a tales efectos, en alto, medio y bajo.

El comportamiento de los niveles de riesgo identificados tanto para medicamentos (alto, 13,6 %) como para productos biológicos (alto, 44,9 %) se correspondió en su mayoría con la magnitud, o la complejidad o las características o con estas tres particularidades de cada uno de esos productos, así como su etapa de desarrollo, acción farmacológica o indicación terapéutica. Entre los 9 medicamentos con categoría de riesgo bajo, se incluyeron los productos naturales (5), así como los utilizados para indicaciones dermatológicas y el tratamiento de vías sensoriales. Una de las ventajas para la utilización de este algoritmo está implícita en la posibilidad de que una vez establecida la categoría de riesgo del producto, se puede ubicar en el contexto de la evaluación de riesgo que se aplica en el ámbito internacional, lo cual ha resultado válido en estos productos. Las puntuaciones obtenidas en la mayoría de los casos, se correspondieron con riesgo moderado y alto y en pocos de ellos, con riesgo bajo en conformidad con el tipo de producto,

las etapas de su desarrollo clínico, sus indicaciones y su clasificación farmacológica.

Con esta evaluación de la implementación del algoritmo que define y establece condiciones de riesgo de los productos en investigación, se verifica y corrobora la aplicabilidad y generalización de su uso y pone de manifiesto la necesidad de que sea extendido para su aplicación general por todos los promotores, investigadores, u otro personal que desarrolle o investigue medicamentos.

Todo lo descrito anteriormente nos permite considerar que esta regulación para la evaluación de riesgo está introducida y generalizada y que resulta una herramienta de fácil aplicación para la evaluación del riesgo sanitario de los productos en etapa de I + D y comercialización, de utilidad para la autoridad reguladora y para productores, promotores y otros especialistas relacionados con la actividad.

Conclusiones

La clasificación de riesgo con este algoritmo depende indistintamente o de conjunto, de la magnitud, complejidad y características de cada uno de sus componentes en los diferentes productos que se evalúan.

Se ha comprobado su aplicabilidad y fácil manejo por parte de los especialistas que la utilizaron en 394 productos que fueron evaluados para trámites de registro sanitario y ensayo clínico entre 2007 y 2009.

Tabla 11. Nivel de riesgo identificado en medicamentos y productos naturales y biológicos evaluados en el CECMED. 2007 a 2009.

Tipo de producto	Categoría de riesgo							
	Alto		Medio		Bajo		Total	
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
Medicamentos y productos naturales	39	13,6	239	83,3	9	3,1	287	72,8
Productos biológicos	48	44,9	59	55,1	0	0,0	107	27,2
Total	87	22,1	298	75,6	9	2,3	394	100,0

De los 87 productos evaluados, con alto nivel de riesgo identificado, la tercera parte se correspondió con productos destinados al tratamiento del cáncer, los cuales clasificaron como antineoplásicos e inmunomoduladores, con alto riesgo, conforme se describe internacionalmente.

Se identificó un valor agregado a la aplicación de este algoritmo al poder incorporar sus resultados a la toma de decisiones en las diferentes entidades e instituciones en que se utilice, teniendo en consideración el nivel de riesgo establecido *a priori* para los productos a los que se aplique.

El impacto de los resultados de la generalización de este algoritmo podrían ser útiles y válidos tanto para el campo de la demostración de intercambiabilidad, como para la evaluación de los productos biológicos, en especial, en la etapa de desarrollo clínico, ya que permitiría establecer el riesgo por el solicitante (productor/promotor) y por los evaluadores en las diferentes instituciones (CECMED, CDF, MINSAP, etc.), así como las prioridades en el proceso de evaluación en el CECMED.

Por su valor, sería muy conveniente continuar incorporando los resultados de esta evaluación de riesgo a cada trámite que se presente a la ARM por parte de los solicitantes para la evaluación del riesgo-beneficio de los productos que se evalúan en el CECMED.

Referencias Bibliográficas

1. Morón F, Rodríguez J, Levis M. *Farmacología General*. La Habana: Ed. Ciencias Médicas, 2002.
2. <http://www.who.int/medicines/library/qsm/manual-on-marketing/who-dmp-rgs-985.doc>.
3. Benefit-Risk balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals, CIOMS, Geneva, 1998.
4. Guidelines for Preparing Core Clinical – Safety Information on Drugs, CIOMS, Geneva, 1999.
5. Criterios de seguridad en la selección de medicamentos. Alerta de Farmacovigilancia No. 30 – 2003, Servicio Andaluz de Salud, España.
6. Guidance for Industry: Development and Use of Risk Minimization Action Plans. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), May, 2004.
7. Guidance for Industry: Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and biological Products – Content and Format. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), January, 2006.
8. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Criterios Científicos para los Ensayos de Bioequivalencia (*in vivo* e *in vitro*), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. Documento Borrador. OPS. República Dominicana. Marzo, 2005.
9. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. La ANMAT y la Bioequivalencia, Primera Parte. Consultor de Salud I. No. 375. Institucional. Argentina, 2003.
10. Classification VEN. Managing Drug Supply, Boston, USA, 1982.
11. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso. OPS. 1999.
12. Regulación 18-2007. Requerimientos para los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. CECMED, Ciudad de La Habana, 2007.
13. Regulación 21-2008. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. CECMED, Ciudad de La Habana, 2008.
14. Approved Drug Evaluation with Therapeutic Equivalence Evaluations. FDA. CDER. USA. 1998.
15. WHO. Technical Report Series. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. No. 863. Ginebra, 1996.

Recibido: 3 de julio de 2009.

Aceptado: 27 de noviembre de 2009.

AUTORIZACIONES SANITARIAS DE OPERACIONES FARMACÉUTICAS EN CUBA. DESARROLLO Y EVOLUCIÓN EN MÁS DE 10 AÑOS

Biorkeys Yáñez-Chamizo,¹ Yoleisi González-Cabeza,¹ Celeste Aurora Sánchez-González,¹
Antonio Eugenio Cantero-Martínez,¹ Yanelis Martínez-Pi,¹ Liana Figueras-Ferradás¹
y Olga Lidia Jacobo-Casanueva.¹

¹Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

Resumen. Una de las funciones básicas de cualquier autoridad reguladora de medicamentos es la concesión de licencias. Para ello, cada país establece los requisitos a cumplir para presentar y evaluar cada una de las solicitudes. En Cuba, esta actividad tuvo sus orígenes en los primeros años de la década de los noventas, con la emisión en 1993 de las licencias de producción para las vacunas VAMENGOC-BC® y Heberbiovac HB®. No es hasta 1996, que aparece el primer documento de tipo regulatorio asociado con este proceso. El presente trabajo tuvo como objetivo principal evaluar el desarrollo y evolución en Cuba del sistema de autorizaciones sanitarias de operaciones farmacéuticas en más de 10 años. Con este fin, fue necesario llevar a cabo no solo una amplia revisión de la base regulatoria, sino también, de las licencias emitidas desde 1996 hasta el presente. Se puso de manifiesto cómo se ha ido perfeccionando el proceso de concesión de licencias en el transcurso del tiempo evaluado, mostrado tanto en la evolución de los documentos regulatorios asociados al proceso, como en el incremento paulatino de la actividad regulatoria del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos sobre los establecimientos que realizan operaciones farmacéuticas con ingredientes bioactivos y medicamentos para uso humano.

Palabras clave: autorizaciones sanitarias, licencias sanitarias, evolución, caracterización.

Introducción

La inspección y autorización de las instalaciones de fabricación de productos farmacéuticos sobre la base del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) constituyen un elemento vital en el control de los medicamentos. Son sumamente importantes en el funcionamiento de los Sistemas OMS de certificación de la calidad de tales productos y de los materiales de partida (ingredientes farmacéuticos activos y excipien-

tes) objetos de comercio internacional, los cuales exigen una declaración de la autoridad competente en el país exportador en el sentido de respaldar oficialmente que dichos productos se fabrican en instalaciones adecuadas y conforme a las BPF.¹⁻³

La autorización de comercialización de cualquier medicamento exige conceder licencias tanto para el establecimiento de fabricación como para el producto. Esta aprobación o concesión de licencia a un establecimiento de fabricación solo puede concederse si el fabricante cumple las normas internacionales o nacionales pertinentes en lo concerniente a las BPF, verificado a través de inspecciones *in situ* a las instalaciones de producción.⁴⁻⁶

En consecuencia, el presente trabajo tuvo como objetivo principal, evaluar el desarrollo y evolución en Cuba del sistema de autorizaciones sanitarias de operaciones farmacéuticas, para lo cual, se trazaron como objetivos específicos:

- Evaluar las transformaciones de la base legal, normativa y reglamentaria asociada a la concesión de las licencias.
- Caracterizar todos los procesos vinculados al otorgamiento de licencias en el período de 1996 a 2008.

Materiales y Métodos

I. Revisión de la base legal, normativa y reglamentaria asociada a la concesión de licencias.

Desde el punto de vista metodológico, se concibió la realización de esta investigación a partir de la revisión y análisis exhaustivo de toda la base legal, normativa y reglamenta-

ria existente asociada a la concesión de licencias (con vistas a identificar semejanzas y diferencias), desde sus orígenes hasta finales de 2008. La revisión realizada incluyó instrucciones, resoluciones, regulaciones, reglamentos e instrumentos de trabajo, así como informes de balance anuales y registros.

Posteriormente, se realizó un análisis cronológico y exhaustivo de los documentos más importantes, teniendo en consideración en qué etapas fueron utilizados y aplicados. Se esclarecieron y determinaron los cambios e incorporaciones más importantes y siempre que resultó procedente, se identificaron las debilidades existentes entre los diferentes documentos.

II. Caracterización del proceso de otorgamiento de licencias en el período de 1996 a 2008.

Se realizó un extenso examen de las licencias y resoluciones asociadas emitidas en el período de 1996 a 2008. La caracterización se llevó a cabo a partir de la selección y evaluación de indicadores que brindaran información sobre cómo se comportaron los establecimientos farmacéuticos en relación con las licencias y el grado de control del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Se seleccionaron cerca de 10 indicadores, que tuvieron en cuenta aspectos tales como la codificación, las licencias emitidas (otorgadas, modificadas, renovadas), el aporte económico, los trámites cancelados y las medidas sanitarias de seguridad.

Para el manejo y procesamiento de los datos e informaciones respectivas, se aplicaron métodos estadísticos descriptivos usando las herramientas del programa Microsoft Excel y se confeccionaron tablas de salida para las variables categorizadas al efecto que permitieran su mejor comprensión.

Resultados y Discusión

I. Revisión de la base legal, normativa y reglamentaria.

En Cuba, en relación con el otorgamiento de autorizaciones a las entidades que operan indistintamente con medicamentos e ingredientes farmacéuticos activos o con ambos han sido emitidos y aprobados los documentos legales siguientes:

A. Instrucción No. 2, Ministerio de Salud Pública,⁷ 27 de marzo de 1996.

B. Instrucción No. 5/98, Ministerio de Salud Pública,⁸ 8 de abril de 1998.

C. Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas (LSOF)⁹ (puesto en vigor a través de la Resolución No. 01/2002 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública), 20 de febrero de 2002.

D. Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación¹⁰ (puesto en vigor a través de la Resolución No. 02/07 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública), 3 de agosto de 2007.

La tabla 1 muestra las principales similitudes y diferencias que existen entre los documentos anteriores. Puede apreciarse el desarrollo de los instrumentos reguladores asociados a los procesos de concesión de licencias, tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo.

Desde abril de 2002, los servicios de otorgamiento, renovación y modificación de las diferentes licencias para las operaciones farmacéuticas (fabricación, distribución, importación y exportación) son ofrecidos por el CECMED en calidad de servicios técnico productivos según los reglamentos vigentes^{11,12} y la aplicación de las tarifas establecidas en la lista oficial de precios.

Tabla 1. Principales similitudes y diferencias entre los documentos legales asociados a las autorizaciones de operaciones farmacéuticas.

Aspectos	A	B	C	D
Capítulos	No procede.	No procede.	10	12
Artículos	13	16	60 (12 de las cuales son disposiciones generales, cinco transitorias y cinco finales).	70 (15 de las cuales son disposiciones generales).
Tipo de licencia.	Producción	Producción	Fabricación. Distribución (de oficio los dos primeros años). Importación (de oficio los dos primeros años). Exportación (de oficio los dos primeros años).	Fabricación. Distribución. Importación. Exportación.
Alcance	Medicamentos y diagnosticadores. y diagnosticadores.	Materia prima activa, medicamentos.	IFA y medicamentos.	IFA y medicamentos.
Vigencia de la licencia.	2 años.	2 años.	5 años.	Hasta 5 años.
LSOF temporal.	No.	No.	No.	Sí.
Términos y definiciones.	No.	No.	17 (BPF; certificado de BPF, establecimiento farmacéutico, fabricación, IFA, producción, registro sanitario, titular de las LSOF, fabricante, importador, distribuidor, exportador, persona de contacto, medicamento fraudulento, ACT, CPF, representante).	19 (Comunes: BPF, certificado de BPF, establecimiento farmacéutico, fabricación, IFA, producción, registro sanitario, titular de las LSOF, fabricante, importador, distribuidor, exportador, persona de contacto, medicamento fraudulento. Adiciona: EM de la organización, IFE, LSOF, productos biológicos, titular del certificado de BPF. No incluye: ACT, CPF, representante).
Cumplimiento de BP como requisito.	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.
Procedimiento para solicitar la licencia	Solicitud escrita declarando nombre y domicilio legal de la entidad, así como las formas farmacéuticas o diagnosticadores.	Solicitud escrita e información general sobre las operaciones de fabricación (según Anexo I. Los medicamentos y diagnosticadores; Anexo II. Los productos biológicos).	Modelo de solicitud de LSOF establecido; información de respaldo (EM de la instalación, cuyos requisitos formales aparecen en el reglamento); certificación de la capacitación del responsable de las actividades técnicas del establecimiento farmacéutico y pago de la cuota establecida.	Modelo de solicitud establecido; información de respaldo (cuyo contenido fue revisado) y pago de la cuota establecida.

(Continúa en la página siguiente.)

Tabla 1 (Continuación de la página anterior.)

Aspectos	A	B	C	D
Establecimiento farmacéutico en operación para la IFE.	No.	No.	No.	Sí. El no cumplimiento de este requisito da lugar a la cancelación del trámite.
Requisitos adicionales.	No.	No.	Fueron establecidos en resolución complementaria (para los fabricantes de productos biológicos).	Sí, para los fabricantes de productos biológicos (Artículo 49).
Tiempos máximos definidos para la evaluación de los trámites.	No.	No.	Trámite de LSOF que concluye en 1ra etapa: 190 d hábiles. Evaluación de la solicitud de trámite (documentación de soporte, IFE y dictamen): 160 d . Resolución/LSOF: 30 d . Trámite de LSOF que concluye en 2da etapa: 354 d hábiles. Evaluación de la solicitud de trámite (documentación de soporte, IFE y dictamen): 160 d . Solicitud de IFE de seguimiento: 20 d . IFE de seguimiento: 144 d . Resolución/LSOF: 30 d .	Trámite de LSOF que concluye: en 1ra etapa: 180 d naturales. Evaluación de la solicitud de trámite (documentación de soporte, IFE y dictamen): 150 d . Resolución/LSOF: 30 d . Trámite de LSOF que concluye en 2da etapa: 360 d naturales. Evaluación de la solicitud de trámite (documentación de soporte, IFE y dictamen): 150 d . Solicitud de IFE de seguimiento: 60 d . IFE de seguimiento: 120 d . Resolución/LSOF: 30 d .
Código único para la identificación de licencias.	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.
Requisito de actualización /renovación de la licencia.	Sí.	Sí (6 meses antes de que expire la licencia).	Sí (6 meses antes de que expire la licencia). Las LSOF mantienen el código.	Sí (6 meses antes de que expire la licencia). Las LSOF mantienen el código.
Aprobación de las modificaciones por el CECMED.	Solo las relacionadas con la razón social, denominación de la entidad, cesión de derechos, fabricación de nuevas líneas de productos o modificación de las existentes.	Incluye las modificaciones relacionadas con la construcción de nuevos locales de producción, laboratorios de control y áreas o sistemas auxiliares o su remodelación, por la influencia que pueden tener sobre el proceso productivo (Artículo 7).	Sí, todas las modificaciones.	Sí, todas las modificaciones.

(Continúa en la página 68.)

Tabla 1 (Continuación de la página 67.)

Aspectos	A	B	C	D
Plazo para la presentación de las modificaciones.	Sí, 30 d hábiles a partir de la fecha en que se realiza.	No.	No.	No.
Procedimiento y plazos para las renovaciones /modificaciones.	No.	No.	Sí.	Sí.
Procedimiento a seguir para el certificado de BPF.	No.	No.	No.	Sí, incluyendo las etapas y tiempos establecidos para cada una. Vigencia certificado de BPF: hasta 30 meses.
Certificación de BPF a fabricantes extranjeros.	No.	No.	No.	Sí.
Medidas sanitarias de seguridad.	No.	No.	Sí.	Sí (fueron revisadas).
Causas de revocación /cancelación de licencia.	Sí.	Sí.	Sí.	Sí (<i>así como del certificado</i>).
Certificaciones amparadas por resolución.	No.	No.	Sí, solo las licencias.	Sí, tanto las licencias como los certificados de BPF.
Licencia en lugar visible del establecimiento.	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.
Publicación en Ámbito Regulador.	No.	No.	Sí (<i>de las LSOF</i>).	Sí (<i>de las LSOF</i>).
Recurso de apelación.	No.	No.	Sí.	Sí.
Prototipos de certificados.	No.	No.	Sí, tanto de los cuatro tipos de licencias como del certificado de BPF de productos farmacéuticos.	Sí, tanto de las LSOF del certificado de BPF.

ACT Autorización de Comercialización Temporal. BP Buenas Prácticas. BPF Buenas Prácticas de Fabricación. CPF Certificado de Producto Farmacéutico. EM Expediente Maestro. IFA Ingrediente Farmacéutico Activo. IFE Inspección Farmacéutica Estatal. LSOF Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas.

II. Caracterización del proceso de otorgamiento de licencias en el período de 1996 a 2008.

A partir de la revisión de las licencias y los documentos estudiados, se pudo comprobar que:

- Las licencias fueron codificadas a lo largo del tiempo de diferentes formas, siguiendo generalmente instrucciones internas.

- Las licencias otorgadas por año a todos los fabricantes de medicamentos y productos biológicos, resultó muy variable en el período evaluado:

- De las 34 LSOF de fabricación concedidas desde 2002 hasta 2004, solo una (emitida en el 2007) tuvo una vigencia inferior a 5 años.

- La mayor cantidad de licencias otorgadas a fabricantes de medicamentos tuvo lugar en 2004.

- De las 40 LSOF de fabricación de productos biológicos concedidas desde el período de 2002 a 2004 hasta el 31 de diciembre de 2008, tres tuvieron una vigencia inferior a los 5 años (dos en 2003 y una en 2007).

- En el caso de los distribuidores, la mayor cantidad de licencias otorgadas tuvo lugar en 2002, año en que se aprobó el Reglamento sobre el Sistema de LSOF y se otorgaron las Licencias de Oficio en los dos primeros años. De 2002 a 2008, se expidieron 59 licencias (42 nuevas y 17 renovaciones).

- Durante los 7 años en que se ha estado aplicando este sistema en las operaciones de importación y exportación, fueron expedidas 11 y 9 licencias a importadores y exportadores respectivamente.

- Desde 2006, la relación de los establecimientos farmacéuticos autorizados a operar con ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos para uso humano se divulga a través del sitio web del CECMED (www.cecmecmed.sld.cu).

- Se procedió a la modificación de las LSOF en 19 ocasiones. En todos los casos, los solicitantes fueron fabricantes (18 de productos biológicos y uno de medicamentos).

- Fueron cancelados 31 trámites (18 por no encontrarse las instituciones listas para las inspecciones correspondientes a los trámites; ocho a solicitud de las propias entidades y cinco por no haberse solicitado la inspección de seguimiento).

- Fueron ingresados \$147 600 pesos por concepto de evaluación de trámites de LSOF.

- Se aplicaron 22 medidas sanitarias de seguridad:

- Fueron canceladas cinco LSOF (todas en el 2006 y a un mismo fabricante).

- Fueron suspendidas 10 LSOF (una en 2003; cinco en 2006; dos en 2007 y dos en 2008).

- Se expidieron siete cartas de advertencia (una en 2006, cuatro en 2007 y dos en 2008).

Las medidas anteriores fueron dictadas contra fabricantes e importadores. Los distribuidores y exportadores hasta la fecha, no han sido objeto de medidas sanitarias de seguridad.

Conclusiones

Se realizó una evaluación integral del proceso de concesión de licencias sanitarias para operaciones farmacéuticas en el país que permitió identificar semejanzas y diferencias entre los documentos legales desde 1996 hasta diciembre de 2008.

Se valoró cuantitativa y cualitativamente el trabajo realizado por el CECMED en ese período, lo que le ha permitido desarrollar una estrategia adecuada para la implementación del proceso de concesión, renovación y modificación de tales licencias, según las recomendaciones de la OMS.

Se describió, analizó cronológicamente y valoró la evolución que han tenido los diferentes centros que operan con medicamen-

tos con respecto a las LSOF, incluidas las modificaciones solicitadas.

Se revisaron, analizaron y evaluaron todas las medidas sanitarias aplicadas por el CECMED en relación con las LSOF desde 2002 hasta diciembre de 2008 y se observó un incremento paulatino en la acción reguladora de este Centro sobre aquellos establecimientos que incumplen las regulaciones vigentes.

Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Volume 2. Updated edition: Good manufacturing practices and inspection. Geneva: World Health Organization: 2004:p.145-157,181-186,193 -197.
2. World Health Organization. Annex 10 Guidelines for implementation of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth Report. WHO Technical Report Series 863. Geneva: World Health Organization: 1996:p.155-177.
3. World Health Organization. Annex 3 WHO pharmaceutical starting materials certification scheme (SMACS): guidelines on implementation. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth Report. WHO Technical Report Series 917. Geneva: World Health Organization: 2003: p.55-78.
4. World Health Organization. Annex 1. Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-fifth Report. WHO Technical Report Series 858. Geneva: World Health Organization: 1995:p.25-44.
5. Therapeutic Goods Administration, Australia. Audit of medicine manufacturers. URL [Consultado: 24 de enero de 2005]. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/docs/html/auditmed.htm>.
6. Health Products and Food Branch Inspectorate. Drug Good Manufacturing Practices (GMP) and Establishment Licensing (EL) Enforcement directive. Health Products and Food Branch. Canada, 2003.
7. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Instrucción No. 2 sobre las Licencias de Producción. Ciudad de La Habana, 1996.
8. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Instrucción No. 5/98 sobre las Licencias de Producción. Ciudad de La Habana, 1998.
9. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública de Cuba. Resolución No. 01/2002. Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas, 2002.
10. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública de Cuba. Resolución 02/07. Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación, 2007.
11. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Resolución No. 9/2001. Reglamento para la aplicación de la Lista Oficial de Precios para los Servicios Científico Técnicos, 2001.
12. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Resolución No. 36/2007. Reglamento para la aplicación de la Lista Oficial de Precios para los Servicios Científico Técnicos, 2007.

Recibido: 15 de julio de 2009.

Aceptado: 2 de diciembre de 2009.

EVALUACIÓN DE RIESGOS DEL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTES EN LA AUTORIDAD NACIONAL REGULADORA DE MEDICAMENTOS

María del Pilar Álvarez-Castelló,¹ Olga Lidia Jacobo-Casanueva,¹
Yanet Hechavarría-Núñez,¹ Danay Mora-Pascual,¹ Violeta Pérez-Rodríguez¹
y Yohanka Martínez-Gzregorzewska.¹

¹Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

Resumen. La liberación de lotes constituye una de las funciones básicas de las autoridades reguladoras de medicamentos (ARM). La ARM de Cuba implementó un Sistema de Gestión de la Calidad con un enfoque basado en procesos, dentro del cual se encuentra esa función. Dentro de las herramientas de calidad utilizadas para evaluar los procesos, se encuentra la administración de riesgos, que permite prever aquellos que puedan estar presentes en un determinado proceso con vistas a tomar acciones que ofrezcan mayor garantía en su ejecución. En este trabajo, se llevó a cabo la evaluación de los riesgos identificados en el proceso de liberación de lotes, mediante la aplicación de la herramienta de análisis de modos de fallos y efectos, el trabajo en equipo y sobre la base del diagrama de flujo establecido para el citado proceso. Se identificaron y analizaron los escenarios de riesgos y se calculó el índice de prioridad de riesgo para determinar su aceptabilidad. Los índices calculados demostraron que el impacto de los riesgos evaluados en ese proceso era bajo e indirecto. A pesar de ello, se propusieron acciones correctivas que contribuyeran al perfeccionamiento de esta función, las que se comenzaron a implementar. Asimismo, se propuso realizar la evaluación de riesgos en todos los procesos del sistema de gestión de la calidad del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, para contribuir al mejoramiento continuo de la calidad en el cumplimiento de las funciones básicas de la organización.

Palabras clave: liberación de lotes, evaluación de riesgos, productos biológicos, herramientas de calidad.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos desempeñan un papel esencial en la prevención y curación de enfermedades, favoreciendo la protección y preservación la salud humana. En aras de garantizar su calidad, seguridad y eficacia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido un sistema de evaluación y cali-

ficación de las autoridades reguladoras de medicamentos (ARM), que exige el cumplimiento de indicadores que responden a seis funciones básicas, entre las que se incluye la liberación de lotes.¹

La función de liberación de lotes se define como un control independiente de cada lote producido para asegurar que este cumple con los criterios de calidad, seguridad y eficacia aprobados en el Registro del Medicamento.² Es llevada a cabo por la ARM en muchos países, aunque también puede ser ejecutada por el Laboratorio Nacional de Control (LNC) y es aplicable a las vacunas, los productos derivados de la sangre y a otros biológicos. El proceso de liberación de lotes se basa no solamente en los controles que se realicen al producto final, sino que incluye la evaluación de las condiciones del proceso de fabricación, debido a que se trata, en muchas ocasiones, de productos o sustancias de estructuras complejas, no siempre químicamente definidas con la variabilidad inherente a los sistemas biológicos, por lo que cada producción debe ser considerada única. Para el caso de las vacunas profilácticas, el control de su eficacia, calidad y seguridad adquiere especial relevancia puesto que van dirigidas a una población sana, generalmente niños.

Para el desarrollo e implementación de esta función en las ARM, existen guías y manuales internacionales, a partir de los cuales se elaboran las normativas o regulaciones nacionales correspondientes.³⁻⁶ Entre los requisitos establecidos en estos documentos se

encuentran: 1) realizar la actividad de liberación de lotes, como mínimo, basado en la revisión detallada del protocolo resumido de producción y control; 2) establecer procedimientos y listas de chequeo; 3) tener acceso a ensayos de laboratorio en caso de ser necesaria la evaluación analítica del lote y 4) desarrollar un análisis de tendencia que permita llevar a cabo la discusión científica con los productores a partir de los resultados que se obtengan.

Por otra parte, desde hace unas décadas, se desarrollaron sistemas de organización y normalización de la calidad y surgieron las normas ISO de la serie 9000, que han tenido una elevada diseminación desde entonces. Estas normas proporcionan pautas para asegurar la obtención de productos finales de buena calidad, mediante la aplicación de sistemas repetibles que respeten sus principios.

Entre las ventajas de la aplicación de las normas ISO 9000, se encuentra la posibilidad de certificación de los sistemas de gestión empresarial, sobre la base del cumplimiento de los requisitos establecidos. Las certificaciones son emitidas por organismos de reconocido prestigio internacional, como la Asociación Española de Normalización y Certificación, Lloyd's Register y Bureau Veritas, a partir de los resultados de auditorías de comprobación y se han constituido un motivo de prestigio empresarial y emblema de competitividad en el mercado.⁷

La industria farmacéutica no ha permanecido ajena al impacto que representan estas normas, ya que la veracidad con que se desarrollen los procesos productivos en esta industria elevan la confianza en las características principales en las que se sustentan los productos farmacéuticos y biotecnológicos: calidad, seguridad y eficacia, lo cual es necesariamente verificado y avalado por la ARM nacional.⁸

La OMS considera como un elemento para la evaluación de la competencia de las ARM

el establecimiento de Sistemas de Gestión que aseguren la calidad de los servicios que prestan estas entidades, lo cual eleva el nivel de confianza en ellas.

Por este motivo, el Centro para el Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), como ARM de Cuba, se ha enfrascado en los últimos años en el diseño, implementación y mejora de un Sistema de Gestión de la Calidad, con un enfoque basado en procesos,⁷⁻⁹ siendo la función de liberación de lotes uno de los que conforman este sistema.

Dentro de las herramientas utilizadas por este tipo de sistema para verificar y evaluar los procesos, se encuentra el manejo o administración de riesgos,¹⁰ que permite prever aquellos en que se incurre en un determinado proceso, con vistas a emprender las acciones que permitan ofrecer el mayor nivel de seguridad posible en su ejecución. La evaluación del riesgo debe llevarse a cabo cuando surja un nuevo proyecto, se introduzcan nuevas tecnologías o sustancias, se establezcan nuevas regulaciones, ocurran modificaciones en el proceso, cambien las condiciones de trabajo o lo requieran las leyes o reglamentos vigentes, así como para mejorar la eficiencia y efectividad de un proceso.

Tomando en cuenta lo antes expuesto, el presente trabajo se propuso contribuir al fortalecimiento de la función de liberación de lotes del CECMED mediante la realización de una evaluación de los riesgos de ese proceso, con el objetivo final de proponer e implementar las acciones que permitan minimizarlos.

Materiales y Métodos

Para llevar a cabo el análisis de riesgo del proceso de liberación de lotes, se utilizó la herramienta de *análisis de modos de fallos y efectos* (AMFE, FEMEA),^{10,11} con un

enfoque de servicio y de proceso, ya que la liberación de lotes constituye además un servicio del CECMED. Este método se utiliza para identificar modos de fallo potenciales, con vistas a determinar su efecto sobre el proceso, e identificar acciones que atenuen las fallas.

La aplicación del método se divide en las etapas siguientes: 1) definición del ámbito de estudio; 2) elaboración de un diagrama de flujo del proceso; 3) identificación de los riesgos y escenarios de riesgos para cada uno de los pasos o etapas del proceso; 4) cálculo del *número o índice de prioridad de riesgo* (NPR) y 5) establecimiento de un plan de acciones correctivas, a partir de la determinación del NPR.

Durante la primera etapa, se identifican todos los subconjuntos y componentes que forman parte del producto o proceso que se va a estudiar. Posteriormente, se elabora el diagrama de flujo del proceso, que debe representar la secuencia de los eventos involucrados en este, con las variables y funciones registradas y clasificadas en el formato de análisis de riesgos. La identificación de los riesgos y sus escenarios se realiza empleando el formato mencionado e identificando los posibles fallos (*modos de fallos*), sus causas y el efecto de estos sobre el proceso que se evalúa. El NPR se determina como el producto de los factores *severidad* del impacto, *probabilidad* de ocurrencia y *probabilidad de detección* del fallo y se calcula para todas las causas identificadas. El valor obtenido se clasifica como *no impacto* si el NPR es menor que 42, *no impacto con documentación del fallo* si el NPR está entre 42 y 143, *impacto indirecto* si el NPR está entre 144 y 279 e *impacto directo* si el NPR es mayor que 279. El ordenamiento numérico de las causas de *modos de fallo* por el valor del NPR ofrece una primera aproximación a la

importancia que este tiene para el proceso, pero el análisis de los factores que lo determinan es lo que habrá de permitir la toma de decisiones para la prevención de la ocurrencia de tales fallos. La severidad del impacto determina la importancia o severidad del efecto del fallo para el cliente, la probabilidad de ocurrencia es la probabilidad de que el fallo identificado ocurra y la detectabilidad indica la probabilidad de que el fallo sea detectado con antelación suficiente para prevenir daños, o sea, la capacidad de detectar el daño antes de que llegue al cliente final. A partir de la determinación del NPR, se establece un plan de acciones correctivas, que debe incluir una descripción de las acciones que se van a acometer, los responsables de su aplicación, las medidas que se deben tomar cuando se ha perdido el control y las medidas que contribuyan a evitar la recurrencia de los fallos, todo lo cual debe estar registrado de forma adecuada.

Para la realización del análisis, se tomó en cuenta el diagrama de flujo del proceso (Fig. 1). Se aplicó la técnica de trabajo en equipo, se identificaron y analizaron los escenarios de riesgos del proceso, las causas de estos y su posible detectabilidad. Además, se calculó el índice de riesgo de acuerdo con la herramienta señalada y se determinó si los riesgos eran o no aceptables, tomando en cuenta el valor obtenido de NPR en cada etapa evaluada y a partir de un análisis caso a caso.

Resultados y Discusión

A partir del análisis realizado, se obtuvo la ficha de evaluación de riesgos del proceso de liberación de lotes (Tabla 1).

Se pudo apreciar, que en la etapa del proceso de conservación de muestras, el índice de riesgo calculado no tiene impacto en la ejecución del proceso de liberación de lotes, mientras que en la etapa de evaluación, hay un impacto

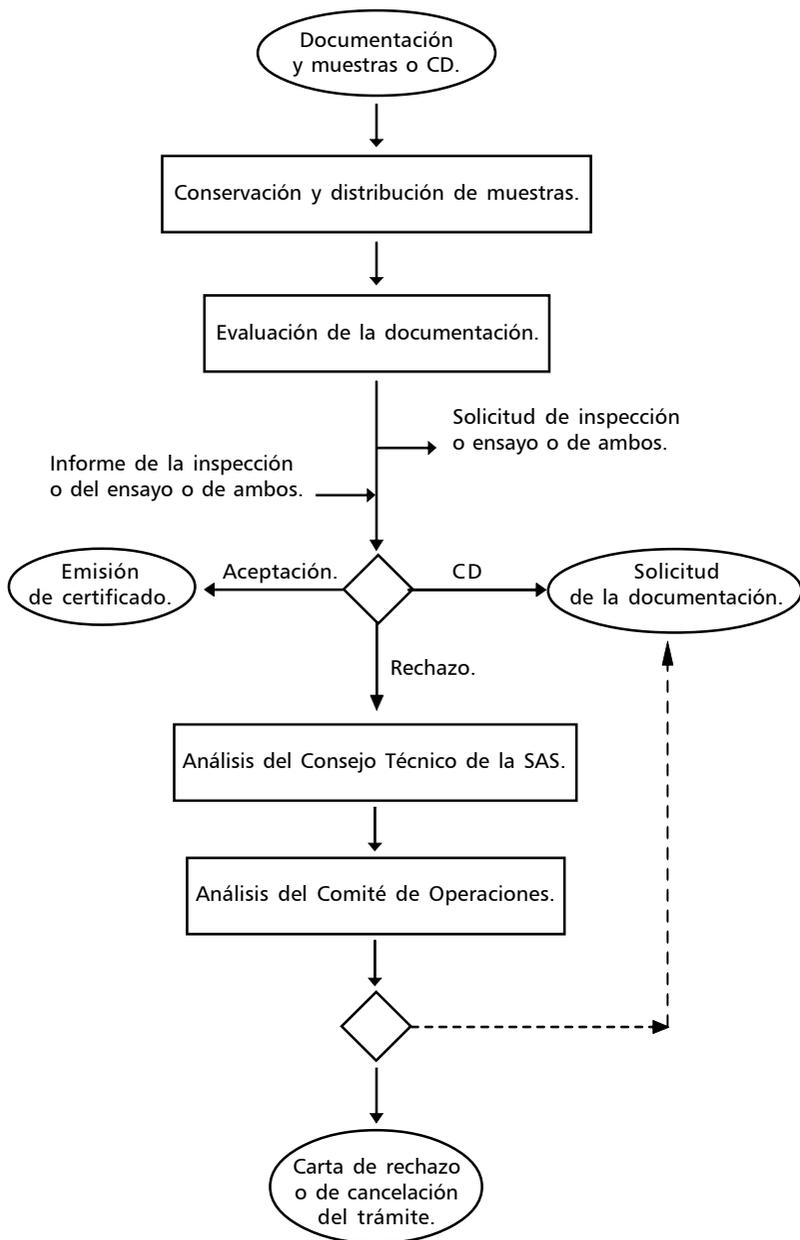


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de liberación de lotes del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos correspondiente a la evaluación para la liberación por lotes de vacunas. CD Complementación de la documentación. SAS Subdirección de Autorizaciones Sanitarias.

Tabla 1. Análisis de riesgos. Proceso de liberación de lotes del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

Fecha: 16 de marzo de 2009								Empresa: CECMED		Área: Dpto. de Productos Biológicos	
ANÁLISIS DE MODOS DE FALLOS Y EFECTOS											
ETAPA	MODO DE FALLO	EFECTO DEL FALLO	S	CAUSAS POTENCIALES	O	CONTROLES ACTUALES	P	NPR	ACCIONES		
1. Conservación de muestras.	Incorrecto almacenamiento.	Incumplimiento de especificaciones.	8	Mal funcionamiento del equipo. Falla de fluido eléctrico.	2	-Chequeo manual de la temperatura. -Disponibilidad de grupo electrógeno. -Mantenimiento y calibración periódica.	2	32	NI:N/P		
2. Evaluación	a) Documentación incompleta/incorrecta.	Dilación del proceso.	7	Tiempo insuficiente para la preparación de documentos.	5	Lista de chequeo en recepción. Lista de chequeo para evaluación de lotes.	2	70	NI/D: -Incluir en el registro de evaluación las observaciones correspondientes. -Elaborar registro por producto de incidencia de lotes con cambios no autorizados y lotes OOS para liberar.		
	b) Cambios no autorizados	Dilación del proceso.	8	-Documentación de MOD no presentada a tiempo. -Incorrecta valoración de la magnitud y efectos del cambio.	2	-Lista de chequeo para evaluación recoge puntos críticos. -Especialista de liberación de lotes de un producto con pleno dominio del proceso (evalúa el registro sanitario). -Por regulación se establece declarar desviaciones, NC, cambios.	3	48			
	c) Resultados fuera de especificaciones (OOS).	Dilación del proceso.	9	-Incorrecta valoración del efecto del OOS. -OOS en etapas tempranas del proceso, de baja o mínima influencia en la calidad, seguridad y eficacia del producto final.	2	Ídem al anterior.	1	18			

(Continúa en la página 76.)

Tabla 1. (Continuación de la página 75.)

Fecha: 16 de marzo de 2009		Empresa: CECMED		Área: Dpto. de Productos Biológicos				
ANÁLISIS DE MODOS DE FALLOS Y EFECTOS								
ETAPA	MODO DE FALLO	EFECTO DEL FALLO	S	CAUSAS POTENCIALES	CONTROLES ACTUALES	P	NPR	ACCIONES
2. Evaluación	d) Resultados falsos +/- en ensayos a muestras.	Toma de decisión inadecuada.	10	Inadecuada conservación de muestras. Ensayos no validados.	1 Validación de métodos de ensayo.	2	20	NI: N/P
	e) Repetición de ensayos.	Dilación del proceso.	6	No correspondencia de resultados con los del fabricante. Fallas en la ejecución de ensayos.	2 Entrenamiento /capacitación de los analistas. Supervisión.	1	12	NI: Establecer el sistema de calidad en el LNC. Programas de adiestramiento /capacitación.
	f) Incumplimiento en el tiempo de revisión.	Demora en emitir la decisión	6	-Insuficiente personal. -Documentación incompleta /incorrecta. -Repetición de ensayos.	5 Entrenamiento /capacitación del personal. Listas de chequeo incluyen los puntos críticos. Supervisión.	2	60	NI/D: -Incorporar más personal a la liberación de lotes. -Establecer el sistema de calidad en el LNC. -Programas de adiestramiento/capacitación.
	g) Evaluación incorrecta.	Toma de decisión inadecuada.	10	-Carga de trabajo excesiva para los evaluadores. -Presentación de múltiples lotes a liberar, con la solicitud de emitir la decisión con rapidez (en 1 ó 2 d).	4 Supervisión de los registros de evaluación.	6	240	IID: -Implementar el control del proceso. Verificar la calidad a una parte de las evaluaciones realizadas (al 10 % por ejemplo). -Planificar la cantidad de lotes a liberar por especialista, de acuerdo con las restantes tareas asignadas. -Solicitar con antelación el plan mensual de entrega de lotes (producto, cantidad, fecha de entrega) a los solicitantes. -Elaborar una planilla de verificación para el control de las evaluaciones.

(Continúa en la página siguiente.)

Tabla 1. (Continuación de la página anterior.)

Fecha: 16 de marzo de 2009		Empresa: CECMED		Área: Dpto. de Productos Biológicos			
ANÁLISIS DE MODOS DE FALLOS Y EFECTOS							
ETAPA	MODO DE FALLO	EFECTO DEL FALLO	S	CAUSAS POTENCIALES	O	CONTROLES ACTUALES	P NPR ACCIONES
3. Emisión de documento conclusivo.	Errores en documentos emitidos.	Reclamación por el solicitante.	5	-Carga de trabajo excesiva para los evaluadores. -Presentación de múltiples lotes a liberar, con la solicitud de emitir la decisión con rapidez (en 1 ó 2 d).	5	Doble supervisión de certificados.	3 75 NI/D: -Automatizar el sistema de liberación de lotes. -Implementar el control del proceso. Verificar la calidad a una parte de las evaluaciones realizadas. (al 10 % por ejemplo). -Elaborar una planilla de verificación para el control de las evaluaciones.

S Valor asignado a la severidad del riesgo. O Valor asignado a la probabilidad de ocurrencia del riesgo. P Valor asignado a la probabilidad de detección del fallo. NPR Índice de prioridad de riesgo. OOS Producto fuera de especificaciones. MOD Trámite de modificación al registro sanitario. NC No conformidades. NI El fallo no tiene impacto para el proceso. N/P No procede acción. NI/D El fallo no tiene impacto, pero se deja constancia de él. IID El fallo tiene un impacto indirecto en la calidad y desempeño del proceso. LNC Laboratorio Nacional de Control.

indirecto por incumplimiento de los tiempos de evaluación. A pesar de que esto solamente requiere documentarse, se propuso, y de hecho se está asumiendo, la incorporación de más personal en la evaluación de lotes a liberar de manera que garantice que cada lote sea liberado en el tiempo establecido. Además, se encuentra en ejecución la medida de implementación del sistema de gestión de la calidad en el LNC, lo que contribuirá a minimizar los tiempos de ensayo por concepto de repetición de estos. Una acción propuesta, que debiera ser tomada en consideración, es la relacionada con los programas de adiestramiento y capacitación del personal, que aunque existen, se considera que deberían incluir la calificación y recalificación periódica del personal, tanto del que se ocupa de la liberación de lotes, como de los laboratorios.

En la propia etapa de evaluación, se constató que el fallo *evaluación incorrecta*, que tiene como efecto una toma de decisión inadecuada y cuyas causas potenciales radican en una carga de trabajo excesiva de los evaluadores, así como en la presentación de múltiples lotes a liberar, para los que se solicita emitir la decisión en un corto plazo de tiempo, obtuvo un índice de riesgo de 240, lo cual condiciona un impacto indirecto en la calidad de la evaluación y puede contribuir además, a la generación de errores en los documentos emitidos. A pesar de que existe un control en esta etapa que se realiza mediante la supervisión de los registros de evaluación, se consideró que resulta necesario establecer un punto de control del proceso que verifique la calidad de las evalua-

ciones y el cumplimiento de los requerimientos a una parte de los trámites de liberación de lotes realizados, así como diseñar el registro de los datos de tal comprobación, de manera que permita realizar las mediciones correspondientes. Por tal motivo, se propusieron las acciones correctivas siguientes:

- Implementar como control del proceso la revisión de la calidad de una parte de las evaluaciones realizadas.
- Planificar la cantidad de lotes a liberar por especialista, teniendo en cuenta las restantes tareas asignadas.
- Establecer que los solicitantes presenten con antelación el plan mensual respectivo de entrega de lotes (producto, cantidad, fecha de entrega), con vistas a garantizar una mejor planificación del trabajo por especialista.
- Elaborar una lista de chequeo para el control de las evaluaciones.

Estas medidas se encuentran actualmente en fase de implementación. En relación con la de planificar la cantidad de lotes por especialista, teniendo en cuenta las restantes tareas asignadas, se está considerando en el plan de trabajo individual mensual de los profesionales vinculados a la liberación de lotes de productos biológicos. Asimismo, se logró que los solicitantes envíen con antelación el plan de entrega de productos para la comercialización, lo que posibilita una mejor planificación del trabajo para los especialistas del CECMED, pues de esta manera, se conoce de antemano la cantidad de solicitudes de liberación de lotes que se van a recibir en el transcurso de un mes.

Conclusiones

La evaluación de riesgos del proceso de liberación de lotes que ejecuta el CECMED contribuyó al fortalecimiento de esta importante función en esta institución y demostró que en ella, ese proceso posee un nivel de riesgo de

fallos bajo, ya que el mayor índice de probabilidad de fallo detectado presenta un impacto indirecto, lo que se corresponde con la baja cantidad de quejas y reclamaciones vinculadas a ese proceso que habitualmente se reciben.

La identificación de las etapas de mayor riesgo en ese proceso permitió proponer y comenzar a implementar las acciones que garantizan la minimización de los riesgos detectados.

Por estas razones, se debe concluir la implementación de las medidas propuestas. Por otra parte, se considera necesario realizar la evaluación de riesgos en todos los procesos del sistema de gestión de la calidad de la organización como una medida que contribuya a garantizar el mejoramiento continuo de la calidad.

Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization. Data Collection Tools for Assessment of National Regulatory Authority (Vaccines). Vaccines & biologics and Access to Technology. Version 02 of December. Geneva, 2002.
2. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Farmacéuticos. Segunda Edición. Resolución ministerial No. 167. La Habana, 4 de octubre de 2000.
3. The EU/EEA Network for Official Control Authority Batch Release of Biologicals for Human Use. Catherine Milne, Karl Heinz Buchheit and Jean Marc Spieser explain the authorities' procedures for batch testing vaccines, blood and plasma derivatives. *The Regulatory Affairs Journal*. 2002; June:477-483. http://213.251.150.223/dnb/20070702132831/edqm.eu/medias/fichiers/raj_136.pdf
4. World Health Organization. Training manual: Licensing, lot release, laboratory access; Department of Vaccines and Biological; Geneva, 2001.
5. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 19-2006. Requisitos para la Liberación de Lotes

- de Productos Biológicos, La Habana, Cuba, 2006.
6. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. PNO:06.007. Procedimiento Normalizado de Operación de Liberación de lotes, La Habana, Cuba.
 7. Gretel Frías. Tesis en opción del título de Maestra en Calidad. Implementación de la mejora en los servicios de la Autoridad Reguladora de Medicamentos. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Instituto Superior Politécnico “José A. Echeverría”, La Habana, 2006.
 8. Ana M. Ysa. Tesis en opción del título de Maestra en Calidad. Diseño del Sistema de Gestión de la Calidad en la Autoridad Nacional de Control de Medicamentos. Instituto Superior Politécnico “José A. Echeverría”, La Habana, 2002.
 9. ISO 9001:2000: Sistemas de gestión de la calidad – Requisitos.
 10. International Conference of Harmonization, ICH Q9: Quality Risks Management, USA. June, 2006.
 11. B. Poirier. AFSSAPS/Laboratories and Control Directorate. Statistics and Methodology. An approach to Quality Risk Management based on a FMEA (Failure Mode and Effects Analysis): General Concept and practical application by an OMLC. France. June, 2008.

Recibido: 10 de julio de 2009.

Aceptado: 30 de noviembre de 2009.

ESTANDARIZACIÓN DE LA CUANTIFICACIÓN DE CARBOHIDRATOS TOTALES EN VACUNAS POR EL MÉTODO DEL ORCINOL

Diana Pereda-Rodríguez,¹ Yamila Alonso-Ferrer,¹ Maydelín Blanco-Rodríguez¹ y Nayelis Gato-Peralta.¹

¹Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

Resumen. Una de las funciones básicas del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos de Cuba es la liberación de lotes de productos biológicos, entre los cuales se encuentran las vacunas producidas por la industria biotecnológica cubana. La vacuna Quimi-Hib[®] obtenida a partir de la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b, está constituida por un polisacárido capsular, que es el polirribosilribitolfosfato que constituye el principio activo de esta vacuna por lo que se hace necesario cuantificar este componente como parámetro de control de calidad para su liberación. En el presente trabajo, se estandarizó el método espectrofotométrico para la cuantificación del polirribosilribitolfosfato, mediante el método del orcinol. Se establecieron los límites para la pendiente y el intercepto de la curva de calibración en las condiciones que opera el método en el Laboratorio Nacional de Control. Además, se evaluaron los parámetros de precisión (repetibilidad y precisión intermedia) que demuestran que el método analítico referido es lo suficientemente fiable para obtener resultados confiables en las condiciones de laboratorio, lo cual permitió su adopción como método de control de la calidad para la liberación de lotes de la vacuna Quimi-Hib[®] en el Laboratorio Nacional de Control del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

Palabras clave: estandarización, carbohidratos, vacunas, método del orcinol.

Introducción

El Laboratorio Nacional de Control (LNC) del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), tiene como una de sus funciones, el análisis de los productos biológicos para la liberación de lotes como parte del servicio analítico durante el proceso de evaluación. Dentro de estos productos, se encuentran las vacunas producidas por la industria biotecnológica cubana.

La vacuna Quimi-Hib producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) está constituida por un polisacárido capsular que se extrae de la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b.¹⁻⁴ Uno de los parámetros para la liberación de esta vacuna es el ensayo para cuantificar polirribosilribitolfosfato (PRP), polisacárido que constituye el principio activo de ella contra esa bacteria, el cual se realiza por la método del orcinol, que consiste en la división del polímero PRP presente en la muestra en subunidades, por la acción hidrolítica del agente HCl/FeCl₃ y calor. El orcinol presente reacciona con la ribosa liberada del polímero PRP para formar un complejo de color verde que absorbe a una longitud de onda 670 nm. La absorbancia de este cromóforo es proporcional a la concentración de ribosa.⁵⁻⁹

La estandarización es un proceso durante el cual, se realiza una evaluación experimental de la técnica analítica en cuestión para demostrar si resulta suficientemente confiable para su posible utilización en las condiciones de laboratorio.

Para cumplimentar la estandarización del ensayo objeto de estudio, se trazaron los objetivos siguientes:

- Estandarizar y establecer los límites para los valores de la pendiente y el intercepto de la curva de calibración bajo las condiciones que opera el método en el LNC.
- Determinar los parámetros de precisión (repetibilidad y precisión intermedia) de la técnica del orcinol según la regulación de validación de métodos analíticos.¹⁰

Materiales y Métodos

Se empleó como material de referencia D(-) ribosa, lote K33886305 (Merck). Se utilizaron muestras de vacuna Quimi-Hib provenientes del lote 9H0101 fabricadas por el CIGB. Todos los reactivos químicos empleados (Merck) fueron de calidad analítica.

Para la realización del ensayo se prepararon las disoluciones siguientes:

■ Ribosa (sustancia de referencia). Se preparó una disolución de D(-)ribosa de 1 mg/mL, la cual se diluyó 1/10 para una concentración final de 0,1 mg/mL .

■ Cloruro férrico-ácido clorhídrico. Se preparó una disolución de cloruro férrico a una concentración de 0,1 % en ácido clorhídrico concentrado.

■ Orcinol. Se preparó una disolución de orcinol de 0,1 g/mL en etanol absoluto.

La curva de calibración se preparó utilizando la disolución de ribosa de 0,1 mg/mL (Tabla 1).

Para la realización del ensayo, se emplearon tubos de ensayo debidamente identificados, a los cuales se les añadieron 400 μ L a partir de cada punto de la curva de calibración de ribosa preparada por duplicado, 400 μ L de muestra por triplicado y como blanco, 400 μ L de agua destilada. A cada tubo de ensayo se le añadieron 2 mL de disolución de cloruro férrico y 160 μ L de disolución de orcinol. Todos los tubos de ensayo se incubaron en un baño de agua a 80 °C durante 15 min . Luego, se enfriaron hasta temperatura ambiente y se determinó la absorbancia a 670 nm .

La concentración se calculó mediante la expresión:

$$C_m = \frac{(A - b)}{p \cdot d}$$

donde:

C_m concentración de las muestras.

A absorbancia de la muestra.

b intercepto de la curva de calibración.

p pendiente de la curva de calibración y dilución de la muestra.

La concentración final de PRP en las muestras de vacunas se calculó mediante la expresión siguiente:

$$C_f = \frac{C_m \cdot 2,5}{1\ 000}$$

donde:

C_m concentración de las muestras.

2,5 relación de las masas moleculares

del polímero (PRP) y de la D(-)ribosa.

1 000 factor de conversión de μ g/mL a mg/mL .

Antes de realizar la estandarización del método, se obtuvieron 10 curvas de calibración con el objetivo de establecer los límites para los valores de la pendiente y el intercepto obtenidos bajo las condiciones en que opera el método en el LNC.

La estandarización del método fue realizada según la clase C de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹¹ para lo cual se evaluó la precisión del método analítico a través de la repetibilidad y la precisión intermedia. En el caso de la repe-

Tabla 1. Preparación de la curva de calibración de D(-)ribosa.

Variables	Puntos de la curva de calibración					
	1	2	3	4	5	6
Ribosa (μ L)	12,50	25,0	50	100	200	400
H ₂ O (μ L)	987,50	975,0	950	900	800	600
Concentración (μ g/ μ L)	1,25	2,5	5	10	20	40

tibilidad, se realizaron 10 réplicas de cada muestra de vacuna de Quimi-Hib objeto de estudio por un mismo analista en un mismo día, el criterio de aceptación fue un coeficiente de variación $\leq 3\%$. El estudio de precisión intermedia se realizó sobre la base de la ejecución de 10 réplicas por dos analistas en 2 d diferentes. A todos los resultados, se les halló el valor promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación. Para determinar la posible existencia de diferencias significativas entre las precisiones y medias alcanzadas por los analistas, se aplicaron las pruebas estadísticas t-Student y Fisher. Tras determinar que la no existencia de diferencias significativas entre los analistas, se calcularon los límites de confianza para un 95 % de la media. Los criterios de aceptación estuvieron dados por una probabilidad (p) $> 0,05$ asociada a las pruebas F y t-Student y un coeficiente de variación (CV) $\leq 3\%$.

Resultados y Discusión
Curva de calibración

A partir de los resultados aportados por las 10 curvas de calibración realizadas por tres analistas diferentes (Fig. 1) se fijaron

los límites para la pendiente, el intercepto y el coeficiente de correlación; los valores promedio por analista y el promedio global para cada parámetro (Tabla 2). Se estableció el intervalo válido para la pendiente (0,022 00 hasta 0,029 56), para el intercepto (0,010 00 hasta 0,035 21) y para el coeficiente de correlación mayor de 0,99, la curva se aprobó cuando todos los parámetros cumplieron con estos límites.

Los resultados del análisis de varianza (Tabla 3) demostraron que no existían diferencias significativas entre las medias para un 95 % de confianza dado que el valor de p resultó mayor que la significación (0,05) (Fig. 2).

Estudio de precisión del método

Los resultados del estudio de repetibilidad (Tabla 4) arrojaron un coeficiente de variación adecuado, lo que demuestra la buena precisión del método en correspondencia con el límite establecido para los métodos espectrofotométricos (CV $\leq 3\%$).

Los resultados del estudio de precisión intermedia demostraron la no existencia de diferencias significativas entre las precisiones alcanzadas por ambos analistas y en los diferentes días para una probabilidad de 0,05 %, ya

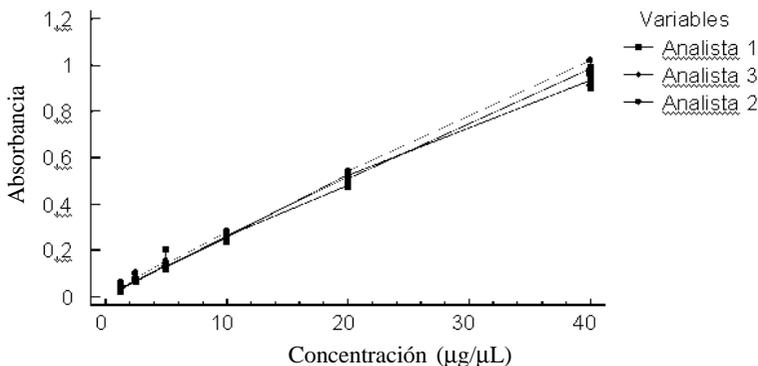


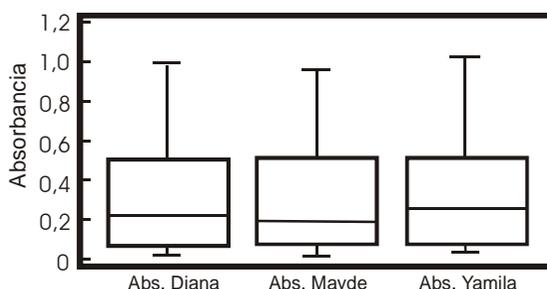
Fig. 1. Curvas de concentración de D(-)-ribosa contra absorbancia para los tres analistas.

Tabla 2. Resultados obtenidos por parámetro para las 10 curvas de calibración.

Parámetro	1	Analista 2	3	Promedio global
Pendiente	0,023 69	0,023 87	0,023 48	0,023 68
Intercepto	0,013 72	0,021 75	0,011 35	0,015 61
Correlación	0,998	0,998	0,999	0,998

Tabla 3. Análisis de varianza para las curvas de calibración obtenidas por los tres analistas.

Fuente	Tabla ANOVA		Análisis de varianza		
	Suma de cuadrados	Df	Cuadrado medio	Razón F	P
Entre grupos	0,007 942 1	2	0,003 971 05	0,04	0,963 5
Intragrupos	12,374 3	116	0,106 675		
Total (Correlación)	12,382 3	118			

**Fig. 2.** Gráfico de dispersión para cada analista.

que F experimental resultó menor que el valor de F tabulado (Tabla 5), siendo en ambos casos el valor de p mayor que 0,05. El intervalo de confianza para la razón de las varianzas, para ambos analistas como para los diferentes días, contenía al 1 por lo que se comprobó la hipótesis de que las varianzas eran homogéneas.

Al aplicar la prueba t-Student, el valor experimental resultó menor que el tabulado para una probabilidad de 0,05 y 38 grados de libertad, lo cual demostró que no existían diferencias significativas entre las medias alcanzadas por ambos analistas y en los

diferentes días, siendo el valor de p para ambos casos, mayor que 0,05. Dado además que el intervalo de confianza al 95 % para la diferencia entre las medias de ambos analistas como de los diferentes días contenía al cero se pudo reafirmar la hipótesis antes planteada.

Conclusiones

Se ajustaron y establecieron los límites para los parámetros de la curva de calibración del método de orcinol para la cuantificación de PRP en la vacuna Quimi-Hib®, en las condiciones del Laboratorio Nacional de Control.

Tabla 4. Resultados del estudio de repetibilidad.

Repetibilidad	
Determinaciones	Contenido de PRP (µg/mL)
1	17,62
2	16,59
3	16,38
4	17,41
5	17,62
6	16,69
7	17,61
8	16,77
9	17,30
10	17,40
	$\bar{x} = 17,14$
Estadígrafos evaluados	DS = 0,479
	CV = 2,80
Límites estadísticos	CV ≤ 3 %

PRP polirribosilribitolfosfato. DS Desviación estándar. CV Coeficiente de variación.

Tabla 5. Resultados del estudio de precisión intermedia.

Precisión intermedia				
Contenido de PRP (µg/mL)				
	Analista		Día	
	1	2	1	2
17,61	18,43	17,61	18,55	
17,92	18,43	17,92	18,13	
17,92	17,81	17,92	18,13	
17,81	18,33	17,81	18,34	
18,64	18,12	18,64	17,51	
17,92	19,00	17,92	18,13	
17,92	17,81	17,92	17,61	
18,23	17,50	18,23	18,13	
18,43	18,02	18,43	18,03	
18,23	17,50	18,23	18,34	
18,55	18,13	18,43	18,13	
18,13	18,75	18,43	18,75	
18,13	17,51	17,81	17,51	
18,34	18,13	18,33	18,13	
17,51	17,82	18,12	17,82	
18,13	17,82	19,57	17,82	
17,61	17,20	17,81	17,20	
18,13	17,61	17,50	17,61	
18,03	17,72	18,02	17,72	
18,34	17,82	17,50	17,82	
\bar{x}	18,08	17,97	18,11	17,97
DS	0,31	0,45	0,47	0,38
CV	1,70	2,51	2,60	2,13
t _{experimental}	0,85 (p = 0,402)		1,01 (p = 0,319)	
IC _{95 % diferencia entre medias}	[-0,144 508; 0,351 508]		[-0,138 157; 0,412 157]	
F _{experimental}	0,46 (p = 0,103)		1,52 (p = 0,373)	
IC _{95 % razón de las varianzas}	[0,183 927; 1,174]		[0,599 686; 3,827 77]	
Límites estadísticos	CV ≤ 3 %			
	t _{tab.(38;0,05)} = 1,645		F _{tab.(19/19;0,05)} = 2,12	

PRP polirribosilribitolfosfato. DS Desviación estándar. CV Coeficiente de variación. Pruebas estadísticas: t (t-Student), F (Fisher). IC Intervalo de confianza.

Los resultados del estudio de precisión realizado en el Laboratorio Nacional de Control, permitieron estandarizar el método del orcinol para cuantificar los carbohidratos totales en vacunas.

Referencias Bibliográficas

1. Huber PS, Egwu IN. Capsular variation in experimental strains of *Haemophilus influenzae*. Med Microbiol Immunol. 1985;173(6): 345-53.

2. Aronson JK. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition) Available online. October 6, 2006:p.1569-1572.
3. Naeem A, Saleemuddin M, Khan RH. Glycoprotein targeting and other applications of lectins in biotechnology. *Curr Protein Pept Sci.* 2007;8(3rd Jun):261-71.
4. Jódar L, Griffiths E and Feavers I. Scientific challenges for the quality control and production of group C meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine.* 2004;22 25th February(8):1047-1053.
5. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Procedimiento-PPO 4.09.055.02 "Determinación de la concentración de carbohidratos totales por el método del orcinol" Edición 05.
6. Cuervo ML, Pérez LR, Oviedo M, Costa L, Perdomo V. Relationships among physico-chemical and biological tests for a synthetic Hib-TT conjugate vaccine. *Vaccine.* 2007;25 2nd Jan (1):194-200. Epub. 2005; 12th Jul.
7. Tsai CM, Gu XX, Byrd RA. Quantification of polysaccharide in *Haemophilus influenzae* type b conjugate and polysaccharide vaccines by high-performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection. *Vaccine.* 1994;12, Jun (8):700-6.
8. Pramod SN, Venkatesh YP. Utility of pentose colorimetric assay for the purification of potato lectin, an arabinose-rich glycoprotein. *Glycoconj J.* 2006;23, Nov (7-8):481-8.
9. Buckmire FL. Identification and quantitation of capsular antigen in capsulated and noncapsulated strains of *Haemophilus influenzae* type b by crossed-immunoelectrophoresis. *Infect Immun.* 1976;13, Jun (6):1733-42.
10. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación 41-2007. "Validación de métodos analíticos".
11. Organización Mundial de la Salud. Series de Informes Técnicos 937.

Recibido: 22 de julio de 2009.

Aceptado: 15 de diciembre de 2009.

ESTANDARIZACIÓN DEL ENSAYO DE INMUNODIFUSIÓN DOBLE PARA IDENTIFICAR EL POLISACÁRIDO Vi EN LA VACUNA vax-TyVi®

Deneb García-Martínez,¹ Ana Lara-Sterling,¹ Aymara Zamora-Reyes,¹ Gretel Álvarez-González¹
y Albencis del Valle-Rodríguez.¹

¹Laboratorio de Control Biológico, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

Resumen. Para evaluar los requisitos de calidad de los lotes de vacunas y productos biológicos, el Laboratorio Nacional de Control del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) tiene entre sus objetivos el fortalecimiento continuo de la capacidad analítica de sus laboratorios mediante la implementación de métodos de ensayo. El propósito de este trabajo fue estandarizar el ensayo de inmunodifusión doble para identificar el polisacárido Vi en la vacuna vax-TyVi® para su empleo durante la liberación de lotes de esta vacuna. Se evaluó el desempeño analítico de la metodología mediante los parámetros de precisión y robustez. Para garantizar la calidad y confiabilidad de los resultados, se evaluó la competencia de dos analistas. Durante la estandarización del método, se demostró el cumplimiento de los parámetros evaluados para la identificación del polisacárido Vi presente en la vacuna cubana vax-TyVi®. Se obtuvieron resultados satisfactorios durante el chequeo de las herramientas del sistema de calidad empleadas para asegurar la calidad y confiabilidad de los resultados. Los resultados demostraron que el ensayo de inmunodifusión doble para la identificación del polisacárido Vi presente en la vacuna vax-TyVi® tiene un desempeño satisfactorio en las condiciones analíticas del Laboratorio de Control Biológico del CECMED.

Palabras clave: estandarización, ensayo de inmunodifusión doble, polisacárido Vi, vacuna vax-TyVi®.

Introducción

La fiebre tifoidea es una enfermedad bacteriana sistémica con diferentes manifestaciones clínicas y subclínicas. Esta enfermedad de gran distribución mundial, aunque mucho más frecuente en países subdesarrollados, es responsable de aproximadamente 33 millones de casos con 300 000 fallecidos al año en todo el mundo.^{1,2}

El agente infeccioso que produce la fiebre tifoidea es la *Salmonella typhi* (*S. typhi*)

o bacilo tifoídico, descrito por Eberth en 1880 y aislado por Gaffky en 1884. La *S. typhi*, es una bacteria Gram negativa encapsulada perteneciente al género de *Salmonella enterica* y posee en su superficie el polisacárido capsular Vi, uno de los factores responsables de la virulencia de este microorganismo.^{1,3}

Las medidas de control de la enfermedad están encaminadas al saneamiento ambiental, el control higiénico de los alimentos, la educación de la población y el control de los enfermos y sus contactos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la inmunización de niños en edad escolar y de jóvenes adultos en aquellas áreas donde la fiebre tifoidea es un problema de salud pública.

Existen varias preparaciones vacunales antitifoídicas, entre ellas, las de células enteras inactivadas por calor-fenol o por acetona;¹ la oral atenuada desarrollada a partir de una cepa mutante de *S. typhi*, conocida como Ty21a;⁴ y la parenteral químicamente definida de polisacárido capsular Vi de *S. typhi*.

En Cuba, durante varios años se empleó como parte del Programa Ampliado de Inmunización la vacuna de células completas inactivada que resultó poco inmunogénica y muy reactogénica. Esto, unido al elevado costo de la vacuna polisacáridica en el mercado dio lugar a que investigadores del Instituto Finlay, Ciudad de La Habana, se dieran a la tarea de desarrollar la vacuna cubana polisacáridica contra la fiebre tifoidea, vax-TyVi®.^{5,6}

Entre las funciones de las Autoridades Reguladoras Nacionales (ARN) se encuen-

tra la liberación de lotes de vacunas y productos biológicos. El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) como política para la liberación de lotes tiene implementadas dos actividades: la revisión del protocolo resumido que envían los fabricantes relacionado con el proceso de producción y control de cada lote y la verificación de los requisitos de calidad al 10 % de la producción anual de cada vacuna de fabricación nacional.

Para dar cumplimiento a la evaluación de los requisitos de calidad de vacunas y productos biológicos, el Laboratorio Nacional de Control (LNC) tiene entre sus objetivos el fortalecimiento continuo de la capacidad analítica de sus laboratorios mediante la implementación de métodos de ensayo. Por esta razón, el propósito de este trabajo fue estandarizar el ensayo de inmunodifusión doble (IDD) como ensayo de identidad de la vacuna vax-Tyvi® a través de la identificación del polisacárido Vi en ella para su empleo durante la liberación de lotes de esta vacuna, evaluar el desempeño analítico del método en el laboratorio, así como asegurar la calidad de los resultados durante la implementación del método analítico.

Materiales y Métodos

Muestras, controles, reactivos y disoluciones empleados

Para realizar la estandarización del ensayo analítico, primeramente se elaboró la documentación necesaria, (Protocolo de Estandarización No. 1 “Identificación del Polisacárido Vi en la vacuna Vax-TyVi®”) en la que se describe el diseño experimental de cada parámetro a evaluar, así como los criterios de aceptación. También se incluyó la metodología analítica y la información necesaria a registrar durante la ejecución de los ensa-

yos en el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) 12.010 “Determinación de la identidad de la vacuna vax-TyVi®”.

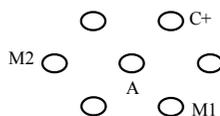
Se emplearon muestras de dos lotes de la vacuna vax-TyVi® y muestras de un lote de la vacuna Quimi-Hib. Como control positivo se utilizaron muestras del lote 4023 de vacuna vax-TyVi® caracterizado por el Instituto Finlay. Para la reacción antígeno – anticuerpo, se empleó un anticuerpo específico Vi producido por la Empresa Productora de Productos Biológicos Finlay.

Fue utilizado el agar noble, preparado al 1 y 2 % en agua destilada. Como disolución colorante fue empleado el azul de Coomassie al 0,4 % y la disolución de destinción, la cual fue preparada al 45 % de etanol y 10 % de ácido acético glacial. Se empleó disolución salina al 0,9 % para realizar los lavados.

Procedimiento de ensayo

Primeramente, se aplica una capa de barniz sobre láminas portaobjeto con 1 mL de agar noble al 2 % y secado en horno entre 60 y 70 °C . Posteriormente, las láminas son colocadas en una superficie nivelada y se les adiciona 5 mL de agar noble al 1 %. Una vez solidificado el agar en las láminas, se hacen pocillos con un orador en forma de roseta con la particularidad de que cada pozo debe tener 5 mm de diámetro y la distancia entre pozos debe ser de 3 mm .

Se adicionan 50 µL de las muestras, el control positivo y el antisuero Vi en los pocillos como se representa en el esquema siguiente:



C+ Control positivo.

M1 y M2 Muestras a ensayar.

A Antisuero Vi.

Una vez adicionadas las muestras, control y antisuero, las láminas son incubadas en cámara húmeda a una temperatura entre 20 y 25 °C, durante 24 h para asegurar que se lleve a cabo la difusión de los reactantes y el reconocimiento antigénico - anticuerpo. Después de transcurrido el tiempo de incubación, las láminas son lavadas seis veces con disolución salina durante 1 h y dos veces más con agua destilada a intervalos de 10 min . Al concluir los lavados, se realiza la tinción con azul de Coomassie durante 5 min . Luego se procede a la destinción de las láminas hasta que se observen las bandas de precipitación. Todo el procedimiento de lavado, tinción y destinción se realiza en una zaranda orbital.

El ensayo se considera válido si se observa una banda de precipitación entre los pocillos del control positivo y el antisuero. Si entre los pozos de las muestras y el antisuero se observan bandas de precipitación similares al control positivo, el resultado es satisfactorio, lo que significa que la muestra presenta el antígeno Vi.

Evaluación del desempeño analítico

Teniendo en cuenta que la metodología fue desarrollada y validada en el Instituto Finlay fue necesario evaluar el desempeño analítico del ensayo en las condiciones del Laboratorio de Control Biológico del CECMED, lo que se realizó mediante los parámetros de precisión y robustez.

Durante la evaluación de la precisión, se ensayaron tres réplicas de un lote de la vacuna en una misma corrida para determinar la repetibilidad del ensayo. Los resultados para las tres réplicas ensayadas debían ser similares en cuanto a presencia de bandas de precipitación y nitidez en relación con el control positivo.

La precisión intermedia se determinó con la participación de dos analistas, los cuales

evaluaron muestras de dos lotes de la vacuna vax-TyVi® y de uno de la vacuna Quimi-Hib, utilizada esta última como muestra negativa, en tres ensayos independientes. Los resultados de ambos analistas no debían diferir en cuanto a presencia o no de bandas de precipitación.

Se realizaron dos cambios en la metodología analítica para evaluar la robustez del método. Una de las modificaciones estuvo relacionada con la temperatura durante la reacción antigénico – anticuerpo, por lo que las muestras se incubaron de 2 a 8 °C durante 24 h .

Teniendo en cuenta que uno de los pasos que prolonga la metodología analítica descrita es el proceso de lavado, se evaluó la disminución de la cantidad de lavados con disolución salina al 0,9 % de 6 a 4 durante una hora cada uno en tres ensayos independientes.

El ensayo se consideró robusto si con la introducción de los cambios no se encontraban diferencias en los resultados con relación a la metodología patrón.

Aseguramiento de la calidad de los resultados

Con el objetivo de garantizar la calidad en el desarrollo de los ensayos y evaluar la confiabilidad en los resultados, el LCB tiene implementado un Programa Interno de Aseguramiento de la Calidad (PIAC) desde 2000. Este programa comprende actividades de recepción y control de muestras, reactivos y materiales de referencia; calibración y chequeo de los materiales de referencia; control de la documentación; evaluación de la competencia de los analistas y autoinspecciones a las diferentes actividades que se realizan en el laboratorio.

Las muestras de los dos lotes de la vacuna vax-TyVi® y del de la Quimi-Hib fueron recepcionadas según lo establecido en el

PNO 04. 069 "Recepción, almacenamiento y distribución de las muestras para ensayos y entrega de resultados". Todas las muestras fueron conservadas según recomendaciones del fabricante hasta su uso.

Se realizaron dos evaluaciones de la competencia analítica a los especialistas que participaron en la estandarización del ensayo. Para la realización de estas evaluaciones se procedió según lo descrito en el PNO 12.088 "Procedimiento para la determinación de la competencia del personal". Los dos analistas fueron evaluados por el método I, con el que se evalúan las habilidades técnicas que poseen para realizar los métodos de ensayo.

El control de la temperatura durante la reacción antígeno - anticuerpo fue uno de los aspectos bien controlados teniendo en cuenta que esta es la etapa crítica del ensayo. Todas las incubaciones de 2 a 8 °C se realizaron en el refrigerador médico a temperatura controlada, la cual fue registrada dos veces al día según establece la Instructiva I.12.036. Uso y cuidado del refrigerador médico ELECTROLUX modelo MRL -280.

Resultados y Discusión

Para la estandarización de un inmunoensayo, se deben establecer las condiciones óptimas de trabajo de los reactivos químicos y biológicos, la temperatura y el tiempo de incubación a utilizar en las diferentes etapas que lo conformen, la dilución idónea de las muestras, así como preparar y utilizar los controles adecuados.⁷

Teniendo en cuenta que el ensayo para identificar el polisacárido Vi en la vacuna vax-TyVi® fue diseñado y validado en el Instituto Finlay, Ciudad de La Habana, donde se ajustaron todas las condiciones antes mencionadas, se realizó una transferencia analítica y estandarización del método en el LCB.

Durante la evaluación de la repetibilidad del método analítico se observaron bandas de precipitación claras y bien definidas, sin diferencias entre las tres réplicas de la vacuna evaluadas. Además, las tres bandas obtenidas para las réplicas del lote ensayado fueron similares a la del control positivo del ensayo.

Los resultados obtenidos por cada analista en la evaluación de las muestras de dos lotes de vacuna vax-TyVi® y uno de vacuna Quimi-Hib en 3 d diferentes fueron similares en cuanto a presencia o no de bandas de precipitación y nitidez de la reacción antígeno - anticuerpo. Como se esperaba, no se observó banda de precipitación en el pocillo empleado para evaluar el lote de Quimi-Hib, lo que ratificó la especificidad del antisuero empleado y la precisión del método analítico.

Para evaluar la robustez del método analítico, se realizó un cambio en cuanto a la temperatura de incubación de las muestras a analizar, de la ambiental (20 a 25 °C) a un intervalo inferior (2 a 8 °C) en tres ensayos independientes.

Los resultados obtenidos con la incubación de 2 a 8 °C no mostraron diferencias con los correspondientes al método patrón (incubación de 20 a 25 °C) en cuanto a presencia de bandas de precipitación y nitidez de las mismas. Esto demostró que el método es robusto para este cambio y que para la reacción antígeno - anticuerpo puede emplearse la incubación de 2 a 8 °C durante 24 h.

Como parte de la robustez del método, también se evaluó la disminución de los lavados de seis a cuatro durante 1 h cada uno. Los resultados obtenidos en los ensayos realizados no fueron satisfactorios, ya que no se lograba observar con nitidez las bandas de precipitación, lo cual reveló que el método no resultaba robusto para dicho cambio por lo que se decidió mantener la cantidad de lavados contemplados en la metodología patrón.

Contar con una herramienta que asegure la calidad y confiabilidad de los resultados analíticos que se obtengan en el laboratorio es el objetivo principal del PIAC implementado en el LCB. Las muestras de los tres lotes empleados durante la estandarización del ensayo fueron debidamente recepcionadas y se almacenaron de 2 a 8 °C, temperatura recomendada por el fabricante, hasta su utilización. Los datos correspondientes al desarrollo de los ensayos fueron debidamente asentados en los registros de los ensayos correspondientes.

Se obtuvieron resultados satisfactorios durante la evaluación de la competencia analítica de los dos analistas que participaron en la introducción y estandarización de la metodología de ensayo. Ambos especialistas demostraron tener dominio teórico y habilidades técnicas para la ejecución de los ensayos.

Durante la etapa de incubación de las muestras, controles y antisuero la temperatura osciló entre 2 y 8 °C, lo que fue registrado en el REG. I.12.036.01. Esto permitió mantener un chequeo continuo de este parámetro durante la etapa crítica del ensayo, dada por la reacción antigéno - anticuerpo.

Conclusiones

Se estandarizó el ensayo de inmunodifusión doble para identificar el polisacárido Vi de la vacuna vax-TyVi® en las condiciones del Laboratorio Nacional de Control del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

Se demostró que el método analítico estandarizado es preciso y robusto cuando se emplea de 2 a 8 °C durante la reacción antigéno - anticuerpo.

La calidad y confiabilidad de los resultados del método se aseguran empleando las herramientas del sistema de calidad.

Referencias Bibliográficas

1. Levine M. Typhoid fever vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA, editors. Vaccines. 2nd. Ed. Philadelphia: Saunders; 1994:p.597-633.
2. Beneson AS. Fiebre Tifoidea. En: Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Publicación Científica No. 564. Organización Panamericana de la Salud, 1997:p.202-207.
3. Plotkin SA, Bouveret-Le Cam N. A new typhoid vaccine composed of the Vi Capsular Polysaccharide. Arch Intern Med. 1995;155:2293-99.
4. Black RE, Levine MM, Young CR, et al. Immunogenicity of Ty21a attenuated *Salmonella typhi* given with sodium bicarbonate or in enteric coated capsules. Dev Biol Stand. 1983;53:9-14.
5. Cuello M, Riverón L, Cabrera O, Oramas J, Miranda A, Fariñas M, et al. Inmunogenicidad y protección inducida en ratones por polisacárido Vi de *Salmonella typhi*. Acta Farm Bonaerense. 2001;20(3):221-4.
6. Ochoa RF. Bosquejo del sistema inmune en la defensa frente a infecciones. En: Ochoa RF. Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación. Ciudad de La Habana: Ediciones Finlay; 2005:p.7-27.
7. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Ministerio de Salud Pública. Regulación No. 41-2006 "Validación de métodos analíticos", 2006.

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Para evaluar la posible publicación por la Revista solo se recibirán aquellos trabajos de investigación (memorias científicas, reseñas, estados del arte, comunicaciones cortas, comentarios especializados, notas y reportes técnicos) que sean originales e inéditos y se acompañen de la debida declaración sobre la paternidad de todos los autores y la no ocurrencia de publicación duplicada anterior o paralela, esto es, que los trabajos en cuestión, no hayan sido publicados ni estén siendo sometidos a otras revistas u otras vías de publicación, excepto como resúmenes, comunicaciones cortas, informaciones preliminares o notas de prensa. Asimismo, se argumentarán las razones de la autoría múltiple (más de seis autores) en los casos que proceda y los autores expresarán su compromiso de ceder sus derechos en forma no exclusiva a la Revista. Los trabajos se publicarán sin costo para los autores.

Todas las contribuciones recibidas son sometidas a un proceso de evaluación por pares (*peer review*) estrictamente a doble ciegas (para autores y evaluadores) bajo la supervisión del Consejo Editorial. En caso de discrepancias en los informes de evaluación, se recurre a un tercer revisor bajo las mismas condiciones. Finalmente, este Consejo informa debidamente a los autores las conclusiones de la evaluación (rechazo, devolución para modificaciones o aceptación para publicación). Cuando el trabajo es devuelto a los autores para hacerle modificaciones, este debe ser reintegrado a la editorial para su reevaluación en el curso de los 45 días naturales siguientes y deberá ser acompañado de un documento en el que se expliquen las que fueron realizadas, así como cualesquiera otras consideraciones.

Los trabajos recibidos deben ajustarse a las normas editoriales y los requisitos de presentación que se detallan en estas Instrucciones.

Se requiere la entrega de original y una copia del trabajo a publicar, impresos en formato carta, (216 mm x 278 mm) por una sola cara, a dos espacios y con márgenes laterales de 2,5 cm, a una sola columna y sin espacios extras entre

párrafos y a razón de 28-30 líneas por página. Se deberá emplear la fuente tipográfica Times New Roman 12 puntos. Cada línea deberá tener aproximadamente 60 golpes de máquina. Todas las páginas deberán estar debidamente foleadas en orden consecutivo con números arábigos.

Conjuntamente con la versión impresa deberá entregarse la digital correspondiente en formato RTF (Microsoft Office Word).

La extensión máxima será de 12 cuartillas incluyendo las tablas en el caso de las memorias científicas originales; de 14 en las reseñas analíticas y 4-5 en las comunicaciones cortas y comentarios especializados, 1-3 en reportes y notas técnicas.

Las citas bibliográficas dentro del texto se harán en orden numérico ascendente, según su aparición. Se señalarán como supraíndices en el lugar que corresponda y se ubicarán siempre después de los signos de puntuación. Ejemplos:

...según otros estudios.^{3,5}

...con la expresión siguiente:⁷

Partes preliminares

En la **primera página** se aportará: el título del trabajo (no debe exceder las 15-18 palabras); los nombres de los autores (deberán escribirse completamente y sus apellidos se enlazarán con un guión) (Ej. Eduardo Orta-Ramos) ordenados según su contribución y en número no mayor de 6 y seguidos de un número volado, a partir del 1 y de forma consecutiva que identifique la filiación de cada autor; las instituciones (no se emplearán las siglas y tendrán el número volado al principio), sus direcciones postales y teléfonos respectivos, así como los correos electrónicos del autor principal o del encargado de recibir la correspondencia. Si el número de autores fuera mayor de 6, se aclarará por escrito y en hoja aparte, el aporte de cada uno a la investigación o preparación del artículo.

La **segunda página** la encabezará el título y a continuación, se escribirán todas las partes y elementos que integran el trabajo.

Este se iniciará con el resumen que debe ser informativo de 150-200 palabras como máximo.

En él se aportarán los propósitos, principales procedimientos empleados, resultados más relevantes y las principales conclusiones al igual que cualquier otro aspecto novedoso del trabajo.

A continuación, se aportarán 4-5 palabras clave.

Introducción

En esta parte, en un texto breve se deberá aportar el problema que ha sido objeto del estudio o la investigación, así como presentar los antecedentes de los hechos hasta el momento de acuerdo con la bibliografía pertinente y declarar explícitamente al final los objetivos asumidos en el trabajo.

Métodos

Se presentarán las descripciones generales de los métodos, técnicas, procedimientos empleados. Se incluirán los métodos estadísticos. Se escribirán en tiempo pasado.

Resultados y Discusión

Es la parte esencial del artículo. El texto es la forma principal de presentar los resultados, los cuadros, tablas y figuras se usan para reforzar y complementar la información, no para duplicarla.

Las fotografías, gráficos, dibujos, esquemas, mapas, se denominarán figuras, tendrán numeración arábiga consecutiva y se identificarán con sus correspondientes pies de figura. Ejemplo:

Fig. 1. Curva de crecimiento del hongo *Aspergillus nidulans*.

Las tablas llevarán un título en la parte superior. Ejemplo:

Tabla 1. Actividad antimicrobiana demostrada en plantas.

Los cuadros o tablas deberán elaborarse con el editor de tablas en Microsoft Office WORD y no podrán tener colores ni rellenos. Tanto las tablas como las figuras deberán ubicarse al final del trabajo, en forma vertical, numeradas consecutivamente y referidas en el texto, es decir, no se intercalarán en el artículo. El ancho máximo de tablas será de 13 cm.

No se admiten figuras ni tablas a color, sino en blanco y negro.

Los resultados se escribirán en tiempo pasado.

La discusión deberá ser un análisis de los resultados expuestos dentro de los conocimientos

existentes sobre el tema. No deberá repetir la información recogida en los resultados ni en la primera parte del cuerpo del trabajo. En este acápite, los tiempos verbales oscilarán entre el presente y el pasado.

Conclusiones

Se presentarán como acápite independiente.

Partes finales

Estarán constituidas por los agradecimientos y las referencias bibliográficas.

Los agradecimientos si existieran, se escribirán de forma breve y concisa después de las Conclusiones.

Referencias bibliográficas

En la relación final las referencias bibliográficas serán numeradas en el mismo orden en que fueron citadas en el texto. Cuando la cantidad de autores sea mayor de seis, se declararán estos y a continuación, se escribirá la expresión "et al."

Se considerará la organización, el ordenamiento de los elementos bibliográficos y el uso de los signos de puntuación prescritos en las normas de Vancouver.

Sistema Internacional de Unidades (SI)

Todos los resultados se expresarán en unidades del SI o en aquellas cuyo uso paralelo esté permitido. En el caso que se deseara añadir unidades convencionales, estas se escribirán entre paréntesis.

Abreviaturas y siglas

Las abreviaturas, siglas y acrónimos deberán ser precedidas por su nombre completo la primera vez que aparezcan en el texto. No figurarán en el título ni en el resumen.

Contribuciones

Los autores pueden enviar sus contribuciones a:
M.C. Ing. Aymé Suárez Torra
anuario@cecmecmed.sld.cu
Anuario Científico CECMED
Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Calle 200 No. 1706 esquina a Avenida 15, Reparto Siboney, Playa, Ciudad de La Habana, Apartado Postal 16065, Cuba.