ANUARIO CIENTÍFICO

2008

Suplemento especial del Boletín InfoCEDMED

Año 6 **ISSN 1684-1867**

CECMED

Director: Dr. Jesús Saiz Sánchez
e-mail: saiz@cecmed.sld.cu
Teléfono: (537) 271-8645
Fax: (537) 271-4023

Edición: Carlos Díaz Águila
Diseño: Carlos Díaz Águila
Composición: Vivian Fernández Sánchez
Impresión: PEMAGRAF, S.A,

Consejo Editorial

Presidente

Dr.C. Rafael Pérez Cristiá	Director del 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. Irene Goncalves Goncalves	Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela
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
MSc. Arlene Rodríguez Silva	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba
Dra. Isabel R. C. Rojas Gattorno	Centro Nacional de Biopreparados, Cuba
Dr. Jesús Saiz Sánchez	Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba
Dra.C. Celeste Aurora Sánchez González	Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba
Dra. Miriam Velásquez Navarro	Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela

Índice

EDITORIAL *7*

Reseñas *9*

PROGRAMA DE EDUCACIÓN SANITARIA SOBRE EL USO DE ANTIBIÓTICOS EN UNA UNIVERSIDAD DEL ADULTO MAYOR *9*
Yanelis Martínez Pi.

COMITÉS DE ÉTICA EN CUBA. REGULACIONES Y PERSPECTIVAS *19*
Lisette Pérez Ojeda, Santa Deybis Orta Hernández, Rafael Pérez Cristiá

Investigación – Desarrollo *27*

IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA FARMACÉUTICA DE EVALUACIÓN INTEGRAL *27*
Yoleisi González Cabeza, Liana Figueras Ferradás, Antonio E. Cantero Martínez, Biorkys Yáñez Chamizo, Rafael Pérez Cristiá

UTILIZACIÓN DE SÍMBOLOS GRÁFICOS EN EL ROTULADO DE LOS DIAGNOSTICADORES *33*
Liena Nuñez Nuñez, Manuel Morejón Campa, Urbano Angulo Blanco, Idalmis Ruano Hernándezr

ANÁLISIS DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN TEMPORAL EN EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS EN CUBA *40*
Caridad Hernández Viera, Diana Ramos Picos, Diadelis Remirez Figueredo, Danay A. Díaz Sutherland, Yusley C. Álvarez Váldez, Maria Teresa Milanes Jordan, Alida Hernández Mullings, Lídice Fernández Gutierrez, Magnolia Lescay Rizo, Beatriz de la Cruz Pérez

EVOLUCIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS. RESULTADOS CON EL CONTROL DE LAS IMPORTACIONES *47*
Celeste Sánchez González, Carmen Beatriz de la Cruz

PAPEL DEL CECMED EN LA INVESTIGACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS *56*
Nicolás Roberto Rodríguez Valdes, Raúl Yañez Vega, Grethel Ortega Larrea

Trabajo Experimental *63*

ESTANDARIZACIÓN DEL ENSAYO DE POTENCIA, IDENTIDAD Y TERMOESTABILIDAD DE LA VACUNA ANTIAMARÍLICA EN EL LABORATORIO DE CONTROL BIOLÓGICO DEL CECMED *63*
Mabel García Rodríguez, Ivette Abreu Nicot, Ana Lara Sterling, Orlando Rodríguez Fernández, Deneb García Martínez, Albencis del Valle Rodríguez

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE TABLETAS DE DIAZEPAM 5 mg *76*
Maydelin Blanco Rodríguez, Yamila Alonso Ferrer, Nayelis Gato Peralta, Eduardo López Aguilera, Graciela Pérez Ramos

AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE PARTENINA EN PARTHENIUM HYSTEROPHORUS *90*
Maritza C. González Ramírez

Tesis de grado *95*

REQUERIMIENTOS PARA LA CERTIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS *95*
Grethel Ortega Larrea, S. Deybis Orta Hernández, Rafael B. Pérez Cristiá, Olga Lidia Jacobo Casanueva z

EVALUACIÓN DEL DESARROLLO CLÍNICO-FARMACOLÓGICO DE LAS VACUNAS TERAPÉUTICAS EN CÁNCER Y SIDA *105*
Judith D. Cartaya López, S. Deybis Orta Hernández

FUNDAMENTACIÓN, DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UNA REGULACIÓN CUBANA SOBRE EL MÉTODO DE DISOLUCIÓN *116*
Graciela Aymée Pérez Ramos, Celeste Aurora Sánchez González

FORTALECIMIENTO DE LA BASE REGULADORA PARA LA VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO DURANTE LA COMERCIALIZACIÓN *127*
Raúl Yañez Vega, Celeste Sánchez González

Informativas *141*

LA ACTIVIDAD CIENTÍFICO TÉCNICA, UN IMPULSO AL FORTALECIMIENTO DE LA AUTORIDAD REGULADORA DE MEDICAMENTOS DE CUBA *141*
Eloína A. Pérez Estrada, Jesús Saíz Sánchez, Marta Tapia Rodríguez, Herminia Díaz Terry

ACTIVIDAD ACADÉMICA *147*
Martha Tapia Rodríguez

Resumen del trabajo que obtuvo el Premio Anual 2007 en la categoría de Innovación Tecnológica otorgado por el Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. ELABORACIÓN DE REQUISITOS QUÍMICOS – FARMACÉUTICOS Y BIOLÓGICOS PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS BIOFARMACÉUTICOS OBTENIDOS A PARTIR DE PLANTAS TRANSGÉNICAS *157*
Yanet Echevarria Nuñez, Lázara Martínez Muñoz, Rodrigo Omar Pérez Massipe, Olga Lidia Jacobo Casanueva

CÓMO PUBLICAR *158*

Editorial

El pasado 26 de junio del presente año tuve el gran honor de participar en la ceremonia inaugural y algunas sesiones científicas de la IV Jornada Nacional de Farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud de Cuba, evento para propiciar el intercambio científico y de experiencias entre los profesionales de esta rama que organiza periódicamente el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiologia (CDF).

En esta oportunidad fue, también, un privilegio para todos poder contar con la presencia del Profesor Dr. Mariano Madurga, Jefe de la División de Farmacoepidemiologia y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Profesora Dra. Maria Cristina Alonso, Directora de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud de la República Oriental del Uruguay.

Al escuchar las palabras inaugurales de esta Jornada pronunciadas por el Dr. Julián Pérez Peña, Director del CDF, pensé que el Editorial de este Anuario Científico podría resultar un marco apropiado para difundir sus ideas y hacer participes a todos nuestros especialistas de la importe responsabilidad que tenemos todos aquellos que velamos por la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos. Se lo propuse y lo acepto, así que aquí les presento su mensaje.

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Director CECMED y presidente del Consejo Editorial

Hace apenas unos días, una de las revistas médicas de mayor impacto en el mundo, el New England Journal of Medicine, publicó un estudio donde concluía y cito: "…que a pesar de la posibilidad de una modesta reducción en el riesgo de un sangramiento masivo, existe una fuerte y consistente evidencia de asociación entre la mortalidad y el uso de Aprotinina (Trasylal. Bayer) compensado con los análogos de la Lisina (Acido Aminocaproico y Tronexamico) usados en la cirugía cardiaca de alto riesgo"…

El Trasylal fue aprobado en 1993 pero las dudas sobre su seguridad no afloraron hasta el 2006 cuando un estudio la vinculó con un mayor riesgo de muerte por ataques cardiacos, infartos y fallas renales. Este último estudio hizo que Bayer sacara el medicamento del mercado hace apenas un mes. La Compañía. enfrenta decenas de demandas que alegan que el producto causó un numero excesivo de muertes y que la Compañía ocultó pruebas del peligro.

¿Se pudo haber evitado esto en la era del conocimiento y la información? ¿Hubo que esperar 15 años para documentar el riesgo del uso de un medicamento vital? ¿Cómo evitar estas catástrofes? Hay muchas respuestas, todas valederas dentro de su lógica.

Vivimos en un mundo donde el negocio de la salud de forma global, según algunas esferas, sobrepasa el trillón de dólares e incluso el satánico gasto de la guerra. Los medicamentos son una de esas fuentes. Las multinacionales del medicamento transmiten imágenes de medicamentos fabulosos que la publicidad ofrece o la inventa, produciendo una alucinación multitudinaria de curación y bienestar. Pero la realidad es obstinada, efímera y migratoria y a pesar de la cósmica indiferencia del mundo, algunos estudiosos del sufrimiento humano alzan sus voces y ya se escuchan.

Los medicamentos han salvado millones de vida y aliviado el dolor del hombre, pero también ha producido daños descomunales y epidemias bíblicas. La palabra farmacia del griego ***fármacos*** significa remedio, pero el escritor Uruguayo Eduardo Galiano nos recordaba que también con ella se identificaba las victimas humanas de los sacrificios ofrendados a los dioses en tiempos de crisis.

¿Continuaremos sacrificando víctimas humanas en el altar de la Industria Medico Farmacéutica para que el mercado creciente de medicamentos sea el nuevo mito mercantil del siglo XXI?

La próxima revolución médica, durante este siglo XXI de la Cristiandad, será en la terapéutica. El desarrollo de la Informática y la Biotecnología, el descubrimiento de la secuencia del genoma humano, la genómica y la fármaco genética, los avances de la Biología Molecular y la Nanología y otras ciencias emergentes harán que los médicos, farmacéuticos y profesionales de la salud vinculados a los medicamentos se enfrenten a un arsenal terapéutico descomunal, complejo e inexistente hoy y para lo cual, sin duda alguna, tenemos que prepararnos para ese porvenir inmediato. La seguridad de estas tecnologías cuando se usen en la práctica clínica habitual, será una responsabilidad de todos nosotros.

¿Serán mayores y más frecuentes las reacciones adversas a los medicamentos? ¿Se mantendrá el uso de medicamentos como una causa importante de muerte? ¿Corremos el riesgo de otro desastre como el de la Talidomida hace casi 50 años? Nadie tiene las respuestas exactas a estas preguntas estremecedoras, ni a otras que ni siquiera imaginamos.

Este evento que hoy inauguramos es una de las respuestas a este reto, aunque no la única.

La Farmacovigilancia, entre otras acciones, nos permitirá conocer y prevenir los daños del uso de medicamentos en nuestras poblaciones. No podremos planificar absolutamente el futuro, ni programar matemáticamente la felicidad, pero estamos en la obligación científica y moral de desarrollar sistemas de vigilancia cada vez más sensibles, específicos y universales para proteger a nuestros pueblos.

La Red de Farmacovigilancia cubana ha alcanzado un grado de madurez, después de una rápida y feliz infancia, gracias al trabajo profesional que han desarrollado los farmacoepidemiologos en estos cortos años.

Les pido que compartamos nuestras experiencias y conocimientos en este tema de sobrevivencia humana, vivamos la diferencia como atributos positivos y no como razones para el desaliento o el dominio. La utopía de garantizar una seguridad cada vez mayor y mejor de los medicamentos es el reto de esta disciplina. Solo los que sean capaces de encarar la utopía serán aptos para el combate. ¡Ustedes son esos combatientes!

Declaro abierto la IV Jornada Nacional de Farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud de Cuba.

Dr. Julián Pérez Peña

Director CDF

Reseñas

PROGRAMA DE EDUCACIÓN SANITARIA SOBRE EL USO DE ANTIBIÓTICOS EN UNA UNIVERSIDAD DEL ADULTO MAYOR

Yanelis Martínez Pi[1]

1 Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

Resumen

Desde hace algunos años en Cuba se ha notado una preocupación con respecto a la comunicación, educación e información de temas relacionados con el uso racional de los medicamentos. Los Programas de Educación Sanitaria pueden servir de gran ayuda en la promoción de estilos de vida saludables y la toma de conductas adecuadas.

Basados en la insuficiente información con la que cuenta aún la población, específicamente los adultos mayores, en los que se presenta frecuentemente la polifarmacia y la automedicación, además de ser una de las poblaciones con mayor riesgo a los efectos indeseables de los medicamentos, como por ejemplo los antibióticos, se diseñó, implementó y evaluó un Programa de Educación Sanitaria en una Universidad del Adulto Mayor del municipio San Miguel del Padrón, el cual está relacionado con el uso de los antimicrobianos.

El Programa se llevó a cabo siguiendo pasos especificados en la literatura, se impartieron los contenidos mediante una charla apoyada de diapositivas, videos, boletines y actividades prácticas. La evaluación del mismo fue satisfactoria ya que se demostró la comprensión de los conocimientos por parte de los participantes y aportó ideas para proyectos futuros.

Palabras Claves: Programa de Educación Sanitaria, uso racional de medicamentos, antibióticos, adulto mayor.

Introducción

Los problemas relacionados con el uso racional de los medicamentos se presentan en todos los países del mundo. En los últimos años en Cuba se realizan esfuerzos para crear en la población una conciencia sobre los beneficios y riesgos asociados a estos, mediante la comunicación, educación e información de temas afines [1]. Los Programas Sanitarios, en este sentido, pueden ser utilizados con muy buenos resultados en la toma de conductas adecuadas [2].

Según el Comité de Expertos en Educación Sanitaria de la Organización Mundial de la Salud (OMS): "La finalidad de la Educación Sanitaria consiste en ayudar a los individuos a alcanzar la salud por sus propios medios y esfuerzos. Se trata pues de estimular en los seres humanos el interés por mejorar sus condiciones de vida y de despertar en ellos un sentimiento de responsabilidad por el mejoramiento de su propia salud, ya sea individualmente o como miembros de una colectividad: familia, ciudad, provincia o país".

Estos programas son un conjunto de prácticas educativas realizadas por y con los sectores populares [3] y van dirigidas a promover estilos de vida saludables. Me-

diante éstos se amplía el espacio de relación entre la comunidad y las instituciones [4, 5].

Para llegar a la población, la educación sanitaria utiliza tres métodos básicos: el trabajo con la población, el uso de métodos auxiliares de enseñanza y los medios de comunicación social. Estos se pueden usar de forma individual o de manera combinada para lograr mayor efectividad [5, 6].

Dentro de las poblaciones con mayor tendencia a la automedicación, la polifarmacia y con un alto riesgo a los efectos indeseables de los medicamentos se encuentran los adultos mayores, por lo que la utilización de espacios donde confluyan personas de la tercera de edad puede ser de gran ayuda para promover el uso racional de los medicamentos. Dentro de estos espacios se puede mencionar La Universidad del Adulto Mayor, creada en febrero del año 2000 como uno de los tantos Programas de la Revolución, con el objetivo de lograr una superación cultural, actualización científico técnica y continuidad social en los adultos mayores.

Por los motivos antes mencionados y tomando en cuenta las particularidades que presenta el grupo de los antibióticos [2] y los riesgos que puede traer su uso inadecuado por las personas de la tercera edad, se trazó el siguiente **objetivo**: Diseñar, implementar y evaluar un Programa de Educación Sanitaria sobre el uso de los antimicrobianos en la filial de la Universidad del Adulto Mayor "María Giralda Zayas Valdés" del municipio San Miguel del Padrón.

Materiales y Métodos

Para llevar a cabo el Programa de Educación Sanitaria se desarrollaron determinados pasos especificados en la literatura [4]. Los mismos se muestran a continuación:

1. Identificación de las necesidades educativas

Al trabajar con poblaciones de adultos, antes de iniciar un proceso educativo es necesario identificar a través de un diagnóstico sus necesidades e intereses de capacitación, pues sólo así los contenidos pueden tener las condiciones para ser recepcionados y habrá posibilidades de lograr los resultados esperados.

Para cumplimentar este paso se aplicaron dos cuestionarios a los adultos mayores que se encontraban matriculados en el curso 2005-2006 de la filial. El primero de estos tenía el objetivo de fijar algunos datos personales de los participantes y el segundo, establecer el grado de conocimiento que estos tenían acerca del tema.

2. Elaboración del Diseño Curricular y materiales educativos

El diseño curricular no es más que el plan que debe guiar el proceso educativo.

A continuación se presentan los contenidos del Diseño Curricular empleado:

a. Objetivo del Programa de Educación Sanitaria: Es lo que se espera lograr en el auditorio.

Valorar la importancia del correcto uso de los antibióticos a partir de su relación beneficio/riesgos en las personas de la tercera edad.

b. Contenidos del programa: No son más que lo que debe conocer y saber hacer el auditorio para alcanzar los objetivos.

Los contenidos impartidos en el Programa de Educación fueron dirigidos al conocimiento de los sistemas de órganos debilitados en las personas de la tercera edad y su relación con los antibióticos que no deben ser administrados en esta etapa de la vida, las reacciones adversas de los mismos y su interacción con otros medicamentos, bebidas alcohólicas y alimentos, así como el fenómeno de Resistencia Microbiana a los antibióticos.

c. Procedimiento**:** Como los participantes del proceso son adultos mayores, con un conjunto de conocimientos acumulados a través de su experiencia individual o colectiva, el proceso a seguir fue práctico, además, se llevó a acabo de forma pausada y empleando un lenguaje claro y fácilmente comprensible.

d. Materiales**:** En este rubro se consideran todos los materiales que se requieren para el desarrollo de la sesión; estos fueron: computadora, televisor, video, tarjetas con preguntas, boletines y cuestionarios impresos.

e. Tiempo o Duración: De 8:00 a.m. a 12:00 a.m.

3. Ejecución de la educación sanitaria

La actividad se llevó a cabo el día 22 de marzo de 2006, con los estudiantes del curso 2005-2006, en la Sala de Video del Municipio San Miguel del Padrón.

4. Evaluación del proceso educativo

Uno de los aspectos más difíciles es constatar los cambios de comportamiento inducidos por un proceso educativo y hacer un seguimiento de las tendencias durante un período de tiempo.

Antes y después de la educación sanitaria, se deben realizar encuestas para intentar medir el impacto de las intervenciones y evaluar la efectividad de las metodologías. Para esto, es necesario establecer indicadores de impacto y de cambio conjuntamente con el público a quien va dirigido el programa [6].

La evaluación permite estimar los resultados obtenidos, con el propósito de tomar decisiones sobre la continuidad del proceso, modificaciones o ajustes a realizar. Esta puede llevarse a cabo en diferentes momentos; antes de iniciar el proceso (situación inicial), paralelo a su desarrollo y después de concluido (resultados) [4].

En este caso en particular la evaluación se llevó a cabo en tres momentos:

Antes de iniciar el proceso: Cuestionarios 1 y 2.

Durante el proceso: Actividad participativa, desenvolvimiento y preguntas realizadas por los alumnos.

Después de concluido el proceso: Cuestionario 3.

Resultados y Discusión

Los encuentros de la filial "María Giralda Zayas Valdés" se llevaron a cabo los miércoles de cada semana. Según se pudo apreciar mediante intercambio con los estudiantes, este marco les brinda la posibilidad de hacer nuevas amistades, compartir, divertirse y reír; además de ser una motivación para arreglarse, presumir y mostrar los mejores atuendos. Este día de la semana es esperado con gran entusiasmo por los adultos mayores.

La semana anterior al desarrollo del programa educativo fueron llenados los cuestionarios 1 y 2 por los estudiantes matriculados en el curso 2005-2006 de la filial, lo que ayudó en el diseño e implementación del mismo.

Análisis de los datos obtenidos a partir del Cuestionario 1

1. Total de participantes: 23
2. Promedio de edades: 67,92
3. Sexo: M – 1, F – 22
4. Antecedentes patológicos familiares más comunes: Diabetes, Hipertensión, Cáncer, Cardiopatías y Asma.
5. Antecedentes patológicos personales más comunes: Hipertensión, Cardiopatías, Diabetes, Hipercolesterolemia.

Se pudo apreciar una marcada diferencia con respecto a la cantidad de participantes por sexo; fueron los hombres los rezagados. El intercambio con los participantes mostró la falta de interés en los hombres por participar en estas actividades, por pensar que son "cosas de mujeres".

Se observaron variados antecedentes patológicos personales en los estudiantes del curso, lo que indica la posible administración por parte de ellos de diferentes medicamentos (polifarmacia) y por tanto un mayor riesgo de reacciones adversas. Este aspecto se tuvo en cuenta para el desarrollo del tema del programa, debido a que en los antimicrobianos se presentan reacciones adversas al interaccionar con otros medicamentos.

Análisis de los datos obtenidos a partir del Cuestionario 2

A continuación se muestran las preguntas de dicho cuestionario y entre paréntesis el total de respuestas dadas por los participantes en cada caso:

I-¿Conoce qué son los antibióticos?

Sí (22) No (1)

En caso de que la respuesta sea afirmativa, señale de las siguientes ideas las que crea correctas:

1. Son medicamentos para las diarreas (13, 56,52%)
2. Son medicamentos para tratar gripes y catarros (7, 30,43%)
3. Son medicamentos para combatir virus (12, 52,17%)
4. Son medicamentos para destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos (Ej. Bacterias y hongos) (13, 56,52%)
5. Son medicamentos usados contra las infecciones (20, 86,96%)

Aunque el 95,65% de los participantes respondieron afirmativamente la pregunta I, no señalaron las ideas correctamente, las cuales eran únicamente la 4 y la 5.

II-¿Usted ha sido tratado con estos medicamentos?

Sí (21) No (2)

En caso de que la respuesta sea afirmativa, señale de las siguientes ideas las que correspondan con usted:

1. Rara vez (15)
2. A menudo (6)
3. Cotidianamente (0)

Este aspecto mostró el nivel de consumo de antibióticos por los participantes, el cual resultó bajo en el 65,2% de los participantes y medio en el 26%.

III-¿Usted conoce sobre las principales reacciones adversa de estos medicamentos?

Sí (19) No (4)

En caso de que la respuesta sea afirmativa, señale de las siguientes ideas las que crea correctas:

1. La información la buscó en libros (4)
2. Se la dio un médico (11)
3. Se la dio un farmacéutico (0)
4. Se la dio una enfermera (0)
5. Se la dio un vecino o familiar (2)
6. Otra ¿Cuál? (9)

De estos 9: Experiencia propia (7). Leyendo posprospectos (1). Mediante los medios de comunicación masiva (1).

Aunque el 82,61% de los participantes respondieron afirmativamente esta pregunta, a lo largo de la actividad se observaron criterios erróneos con relación a este tema, los cuales fueron explicados oportunamente.

En todos los casos se evidenció que el farmacéutico no jugó un papel protagónico, además los participantes desconocían que la tarea de informar acerca de los medicamentos es de los farmacéuticos, además de otros profesionales; papel que no se está jugando correctamente en la actualidad.

IV-¿Usted conoce sobre la interacción de estos medicamentos con alimentos, bebidas alcohólicas y otros medicamentos?

Si (15) No (8)

En caso de que la respuesta sea afirmativa, señale de las siguientes ideas las que crea correctas:

1. La información la buscó en libros (2)
2. Se la dio un médico (10)
3. Se la dio un farmacéutico (0)
4. Se la dio una enfermera (0)
5. Se la dio un vecino o familiar (3)
6. Otra ¿Cuál? (7)

De estos 7: Experiencia propia (4). Leyendo posprospectos (1). Mediante los medios de comunicación masiva (4).

Aunque el 65,22% de los participantes respondieron afirmativamente esta pregunta, a lo largo del programa se evidenció desinformación con respecto a este tema, además se muestra lo planteado anteriormente con respecto al protagonismo del farmacéutico.

V- ¿Conoce sobre el fenómeno de la resistencia microbiana a los antibióticos y sus implicaciones en los pacientes?

Sí (7, 30,43%) No (16, 69,56%)

La mayoría de los participantes desconocían acerca de este fenómeno y con respecto a los que respondieron afirmativamente, a lo largo de la actividad se demostró falta de información al respecto.

VI-¿Le gustaría recibir información acerca del tema?

Sí (23, **100%**) No (0)

En caso de que la respuesta sea afirmativa, señale de las siguientes ideas la que más se ajuste a sus intereses:

1. Mediante charlas (18) 78,26%
2. Mediante boletines (10, 43,48%)
3. Mediante conferencias (11, 47,83%)
4. Mediante un debate (4, 17,39%)
5. Mediante videos (21, 91,30%)
6. Mediante los medios de comunicación masiva como radio y televisión (11, 47,83%)
7. Otra ¿Cuál? (0)

Los datos obtenidos en esta pregunta permitieron decidir qué tipo de actividad realizar, la cual resultó una charla. Esto es correcto en el caso de que el número de participantes no sea elevado, debido a que permite un mayor debate mientras trascurre el programa y pueden ir esclareciéndose las dudas a medida que surgen.

Además, se pensó en la idea de proyectar un video e imprimir boletines, aspectos también señalados.

El Programa de Educación Sanitaria se llevó a cabo el 22 de marzo de 2006. Al inicio se entabló una conversación con el auditorio, en la que los estudiantes expusieron ejemplos, tanto personales como de familiares o vecinos, en los que se les sugirió demostraran fenómenos como: reacciones adversas de los antibióticos, interacciones con medicamentos y alimentos y la automedicación. Posteriormente fueron repartidos los boletines, uno de los cuales se muestra en la Fig. 1, que sirvieron de guía durante el transcurso de la charla. Para impartir los contenidos se utilizaron diapositivas, las que amenizaron y facilitaron la actividad. Luego de trasmitir los contenidos fue proyectado un video afín con el tema para que los estudiantes pudieran relacionar los aspectos tratados anteriormente con esta situación presentada. Por último se desarrollaron las actividades participativas, para lo cual se dividió el grupo en 3 subgrupos, se repartieron las tarjetas que se muestran en la Fig. 2 y se dieron 10 minutos para responderlas. Para finalizar, un miembro de cada equipo expuso y explicó ante el auditorio la respuesta elaborada por el subgrupo.

La actividad participativa demostró los conocimientos adquiridos por los participantes, debido a que se respondieron correctamente todas las tarjetas, salvo pequeños detalles que fueron tratados oportunamente. Además, se observó en los estudiantes un buen desenvolvimiento en el trabajo en grupo.

La actividad concluyó con un extenso debate en el que se evidenció el gran interés del grupo por conocer más acerca de este tema y se expusieron otros ejemplos de la vida cotidiana, teniendo en cuenta esta vez, los temas impartidos.

Evaluación e Impacto del Programa de Educación Sanitaria. Análisis de los datos obtenidos a partir del Cuestionario 3

El Cuestionario 3 fue llenado por los participantes a la semana siguiente de realizado el programa, con el objetivo de que los mismos reflexionaran acerca del tema tratado y demostraran la apropiación de los conocimientos aún después de culminada la actividad.

A continuación se muestran las preguntas de dicho cuestionario y entre paréntesis el total de respuestas dadas por los participantes. En el caso de la pregunta I fue similar a la del Cuestionario 2, por lo tanto, solo se mostrarán las ideas donde se obtuvieron resultados:

I-¿Conoce que son los antibióticos?

Sí (23) No (0)

En caso de que la respuesta sea afirmativa, señale de las siguientes ideas las que crea correctas:

1. Son medicamentos para destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos (Ej. Bacterias y hongos) (23) 100%
2. Son medicamentos usados contra las infecciones (23) 100%

El total de los participantes respondieron correctamente.

II-¿Seleccione las principales reacciones adversas de estos medicamentos?

1. Alergias (6)
2. Ateroesclerosis (1)
3. Anemia (3)

4. Trastornos digestivos (23, 100%)
5. Daño hepático (5)
6. Cefalea (21, 91,30%)
7. Vómitos (23, 100%)
8. Dermatitis (23, 100%)

Las reacciones adversas de este grupo de medicamentos pueden ser disímiles, pero solo fueron dadas a conocer a los participantes las más frecuentes, teniendo en cuenta que por la edad no deben ser recargados con demasiada información.

III-La toxicidad de estos medicamentos se debe a:

1. Incremento de la dosis (23, 100%)
2. Automedicación (23, 100%)
3. Ingestión accidental (17, 73,91%)
4. Envenenamiento (20, 86,96%)
5. Disminución de la dosis (0)
6. Usarlos en infecciones virales (20, 86,96%)

Fueron señaladas por la mayoría de los participantes las ideas correctas, que correspondían a todas menos la 5 y en este caso fundamentalmente la 1 y la 2.

IV-Señale los sistemas en los cuales se presentan los principales efectos tóxicos en adultos mayores:

1. Sistema nervioso (0)
2. Corazón (2)
3. Piel (1)
4. Riñón (23, 100%)
5. Sangre (0)
6. Oído (21, 91,30%)
7. Hígado (20, 86,96%)
8. Vesícula (0)

En este caso se impartieron a los estudiantes los principales sistemas y órganos en los cuales puede aparecer algún tipo de daño en los adultos mayores.

V-Para evitar la resistencia microbiana a los antibióticos se debe:

1. Cumplir estrictamente el tratamiento en cuanto a dosis y horarios (23, 100%)
2. Cumplir solo con la dosis (0)
3. No tomar más de un antibiótico si no es indicado (23, 100%)
4. No interrumpir el tratamiento (23, 100%)
5. Evitar el uso de antibióticos de amplio espectro (20, 86,96%)
6. No ingerir antibióticos en estados virales (22, 95,65%)
7. No ingerirlos en la madrugada (0)
8. No automedicarse (23, 100%)
9. Tomar siempre con alimentos (0)

Esta pregunta fue respondida correctamente por la mayoría de los estudiantes.

VI-¿Cuáles antibióticos no deben usarse en la tercera edad?

1. Sulfaprín (0)
2. Penicilina rapilenta (0)
3. Gentamicina (23, 100%)
4. Ciprofloxacino (0)
5. Kanamicina (22, 95,65%)
6. Cefalexina (1)
7. Amikacina (23, 100%
8. Tetraciclina (2)
9. Cloranfenicol (0)

En este caso son fundamentalmente los aminoglucósidos.

VII-Ejemplifique un antibiótico que interaccione con alimentos, especifique qué alimento:

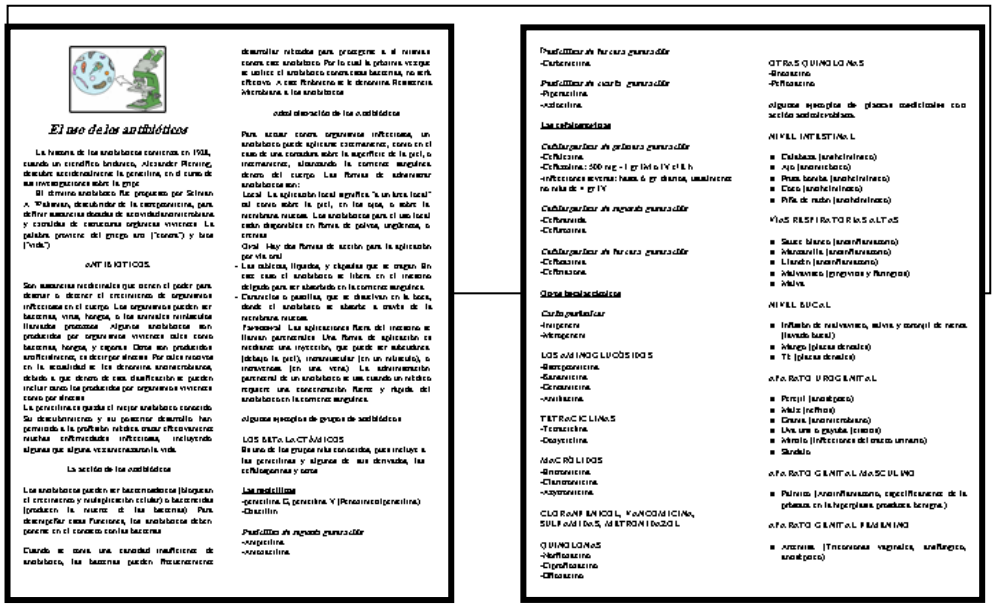
Tetraciclina con la leche (23) **100%**

Conclusiones

El Programa de Educación Sanitaria fue evaluado de satisfactorio, tomando en cuenta las comprobaciones realizadas paralelamente al desarrollo del mismo, así como sus resultados finales. El Programa cumplió los objetivos propuestos al inicio de la actividad, o sea, contribuyó a que los adultos mayores matriculados en la sede valoraran la importancia del correcto uso de los antibióticos a partir de su relación beneficio/riesgos. Por otro lado, al analizar los cambios sustanciales de los resultados del Cuestionario 3 con respecto al Cuestionario 2 se pudo constatar el impacto que presentó en los alumnos, además de servir de punto de partida para el desarrollo de programa futuros.

Referencias Bibliográficas

1. Programa Nacional de Medicamentos. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, Ministerio de Salud Pública, La Habana, 1998. Tomado de: http://aps.sld.cu/bvs/materiales/programa/otros/programanac.pdf
2. González, M G; Alonso, S; Sánchez, G. A. Uso Racional de Medicamentos. Documento de apoyo a las actividades de Educación para la Salud 9. Mérida. Febrero de 2007. Tomado de: http://www.juntaex.es/consejerias/sanidad-dependencia/dg-planificacion-ordenacion-coordinaci-ci-on/common/eps/9_uso_medicamento.pdf
3. Preiswerk, M. 1998. Raíces y plataformas de la Educación Popular. Revista Cubana de Pensamiento Sociológico. No 9. Centro Memorial Martin Luther King, Jr. Editorial Caminos. La Habana.
4. Manual de Educación Sanitaria. Saneamiento Básico Rural. 1993-1997. Serie 4. Ministerio de Salud. Dirección Regional de Salud Cajamarca. Perú.
5. Metodología de la promoción de la Salud. Tomado de: http://www.cfnavarra.es/isp/actividades/Promopromocion.htm
6. Eade, D. y S, Williams. 1995. The Oxfam handbook of development and relief. Vol. 2. Oxfam. Oxford.



El uso de los antibióticos

La historia de los antibióticos comienza en 1928, cuando un científico británico, Alexander Fleming, descubre accidentalmente la penicilina, en el curso de sus investigaciones sobre la gripe.

El término antibiótico fue propuesto por Selman A. Waksman, descubridor de la estreptomicina, para definir sustancias elaboradas de actividad antimicrobiana y capaces de consumirse en grandes cantidades. La palabra proviene del griego anti ("contra") y bios ("vida").

ANTIBIOTICOS

Son sustancias medicinales que tienen el poder para destruir o detener el crecimiento de organismos infecciosos en el cuerpo. Los organismos pueden ser bacterias, virus, hongos, o los llamados microbios llamados protozoos. Algunos antibióticos son producidos por organismos vivientes como bacterias, hongos, y esponjas. Otros son producidos artificialmente, es decir por síntesis. Por cada neurona en la actualidad se los denomina antimicrobianos, debido a que dentro de esta clasificación se pueden incluir tanto los producidos por organismos vivientes como por síntesis.

La penicilina es quizás el mejor antibiótico conocido. Su descubrimiento y su posterior desarrollo han permitido a la profesión médica ganar efectivamente muchas enfermedades infecciosas, incluyendo algunas que alguna vez significaban la muerte.

La acción de los antibióticos

Los antibióticos pueden ser bacteriostáticos (bloquean el crecimiento y reproducción celular) o bactericidas (producen la muerte de las bacterias). Para desempeñar esas funciones, los antibióticos deben ponerse en el contacto con las bacterias.

Cuando se sueva una cantidad insuficiente de antibiótico, las bacterias pueden frecuentemente desarrollar resistencia para protegerse a sí mismas contra ese antibiótico. Por lo cual la próxima vez que se utilice el antibiótico contra esa bacteria, no será efectivo. A esto fenómeno se le denomina Resistencia bacteriana a los antibióticos.

Administración de los antibióticos

Para actuar contra organismos infecciosos, un antibiótico puede aplicarse externamente, como en el caso de una crema sobre la superficie de la piel, o internamente, absorbiendo la corriente sanguínea dentro del cuerpo. Las formas de administrar antibióticos son:

Local: La aplicación local significa "a un área local" así como sobre la piel, en los ojos, o sobre la membrana mucosa. Los antibióticos para el uso local están disponibles en formas de polvos, ungüentos, o cremas.

Oral: Hay dos formas de acción para la aplicación por vía oral:

- Los tabletas, líquidos, y cápsulas que se tragan. En ese caso el antibiótico se libera en el intestino delgado para ser absorbido en la corriente sanguínea.
- Chicles o pastillas, que se disuelven en la boca, donde el antibiótico se absorbe a través de la membrana mucosa.

Parenteral: Las aplicaciones Parenteral incluyen se inyectan parenteralmente. Una forma de aplicación es mediante una inyección, que puede ser subcutánea (debajo la piel), intramuscular (en un músculo), o intravenosa (en una vena). La administración parenteral de un antibiótico se usa cuando un paciente requiere una concentración Alta y rápida del antibiótico en la corriente sanguínea.

Algunos ejemplos de grupos de antibióticos

LOS BETA LACTÁMICOS

Es uno de los grupos más conocidos, pues incluye a las penicilinas y algunas de sus derivados, las cefalosporinas y otros.

Las penicilinas

-penicilina G, penicilina V (Penoximetilpenicilina)
-Oxacilin

Profilaxis de segundo guardacielo
-Ampicilina.
-Amoxicilina.

Profilaxis de tercera guardacielo
-Carbenicilina.

Profilaxis de cuarto guardacielo
-Piperacilina.
-Azlocilina.

Las cefalosporinas

Cefalosporinas de primera guardacielo
-Cefalexina.
-Cefalotina: 500 mg - 1 gr IM o IV cl 6 h
-Infecciones severas: hasta 6 gr diarios, usualmente no más de 4 gr IV

Cefalosporinas de segundo guardacielo
-Cefuroxima.
-Cefuroxima.

Cefalosporinas de tercera guardacielo
-Cefotaxima.
-Ceftriaxona.

Otros beta lactámicos

Carbapenemicos
-Imipenem
-Meropenem

LOS AMINOGLUCÓSIDOS
-Estreptomicina.
-Kanamicina.
-Gentamicina.
-Amikacina.

TETRACICLINAS
-Tetraciclina.
-Doxiciclina.

MACRÓLIDOS
-Eritromicina.
-Claritromicina.
-Azitromicina.

CLORANFENICOL, KANOGAMICINA, SULFAMIDAS, NITROIMIDAZOL

QUINOLONAS
-Norfloxacino.
-Ciprofloxacino.
-Ofloxacino.

OTRAS QUINOLONAS
-Rosoxacino.
-Pefloxacino.

algunos ejemplos de clases medicinales con acción antimicrobiana.

NIVEL INTESTINAL

- Calabaza (antihelíntico)
- Ajo (antimicótico)
- Pera bomba (antihelíntico)
- Coco (antihelíntico)
- Piña de ruda (antihelíntico)

VIAS RESPIRATORIAS ALTAS

- Sauce blanco (antiinflamatorio)
- Manzanilla (antiinflamatorio)
- Llantén (antiinflamatorio)
- Malvaviscos (gripe virus y hongos)
- Malva

NIVEL BUCAL

- Infusión de malvaviscos, malva y cantaqui de nerea (lavado bucal)
- Mango (placa dental)
- Té (placa dental)

AFECTO URINARIO

- Perejil (antiséptico)
- Maíz (nefros)
- Cinco (antimicrobiana)
- Uva ursi o gayuba (cistitis)
- Manzana (infecciones del tracto urinario)
- Sándalo

AFECTO GENITAL MASCULINO

- Palmito (antiinflamatorio, específicamente de la próstata en la hipertrofia prostática benigna.)

AFECTO GENITAL FEMENINO

- Arcilla (Trichomonas vaginalis, anaerobios, anaerobios)

Fig. 1 Boletín.

Tarjeta No 1

Un paciente presenta síntomas de gripe y sin visitar a su médico de familia se administra un antibiótico, a las pocas horas se le presentan malestares estomacales, cefalea y vómitos, pero continúa tomando el medicamento, hasta aparecer síntomas aún más graves.

1- ¿Qué se pone de manifiesto en este caso?
2- ¿Explique los motivos de la aparición de dichos síntomas y cómo se pueden evitar?

Tarjeta No 2

Un paciente visita a su médico por presentan fiebre alta y dolores en la garganta, el médico le indica un antibiótico por presentar una infección. El paciente comienza el tratamiento y a los pocos días siente una mejoría e interrumpe el mismo. A los días vuelve a presentar los síntomas pero con mayor gravedad, por lo que vuelve a comenzar el tratamiento, el cual ya no le hace efecto.

1- ¿Qué se pone de manifiesto en este caso?
2- ¿Explique los motivos por los cuales no le resultó efectivo el tratamiento, y cómo se puede evitar este fenómeno?

Tarjeta No 3

Relacione la columna A con la B y explique.

A	**B**
1- Incremento de la dosis.	___Tetraciclina.
2- Grupo farmacológico que no debe administrarse en ancianos.	___Reacciones adversas de los Antibióticos.
3- Administración de dos antibióticos al mismo tiempo.	___Resistencia Microbiana a los antibióticos.
4- Falta de eficacia al administrar con leche.	___Aminoglucósidos
5- Trastornos digestivos y vómitos.	
6- Interrumpir tratamientos.	

Fig. 2. Tarjetas empleadas en la actividad participativa.

COMITÉS DE ÉTICA EN CUBA. REGULACIONES Y PERSPECTIVAS

Lisette Pérez Ojeda, Santa Deybis Orta Hernández, Rafael Pérez Cristiá

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

Resumen

La Bioética, que se considera llegó a Latinoamérica y el Caribe en la década de los 90, tiene sus antecedentes en Cuba en épocas tempranas del desarrollo del pensamiento ético y filosófico, íntimamente vinculada a la práctica médica. En el siglo XX y después de 1959 comienza su incorporación gradual a la sociedad: en lo jurídico se promulga la Ley de la Salud Pública en 1984, en lo académico se incorpora a los planes de estudio de las carreras de Medicina y Tecnología de la Salud, en lo asistencial se emiten los Principios de Ética Médica y se constituyen las Comisiones de Ética Médica en las instituciones de Salud, y con mayor fuerza aún en la actividad de ciencia e innovación tecnológica. En el último caso esta incorporación está determinada en gran medida por las exigencias reguladoras que establecen las pautas y normas apropiadas para el desarrollo de las investigaciones científicas bajo principios bioéticos.

Este trabajo tiene como objetivos realizar un levantamiento del marco legislativo existente que regula el funcionamiento de los Comités de Ética (CE) en Cuba, analizar de manera crítica sus aciertos, limitaciones y los principales problemas en su funcionamiento, así como sus perspectivas más inmediatas. Para lograrlo se realizó una exhaustiva revisión de la legislación y las normas vigentes en el país que regulan aspectos éticos vinculados a la salud pública y la investigación científica, especialmente las relacionadas con el funcionamiento de los Comités de Ética, así como de las experiencias y criterios expresados por los especialistas miembros de dichos órganos en el simposio "Entrenamientos de los Comités de Ética de la Investigación" del II Taller Nacional de Educación en Bioética, efectuado en La Habana en marzo del año 2007.

Entre la legislación vigente se destacan los Principios de Ética Médica emitidos en los 80 por el Ministerio de Salud Pública y la posterior creación de las Comisiones de Ética Médica y los Comités de Ética de la Investigación Científica. Paralelamente la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos (ARM) define y perfecciona las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) con dos ediciones en los años 1992 y 2000. Además, se han emitido una serie de regulaciones complementarias, entre las que se destacan los "Requerimientos para ensayos clínicos fases I y II con productos de investigación para cáncer y SIDA" norma con un fuerte componente ético, así como el trabajo que se lleva a cabo en la Red Panamericana de Armonización de la Legislación Farmacéutica (PARF).

Ya en la práctica diaria se encuentra que en el trabajo de los CE, a pesar de ser notorio, existen ciertas dificultades identificadas por sus mismos integrantes; las más acentuadas son problemas en la preparación y selección de sus miembros, que se vincula con la necesidad de fortalecer las normas jurídicas vigentes en aspectos tales como composición y requisitos mínimos que deben poseer los miembros del Comité y el lugar de éste como órgano de capacitación y educación en bioética, la falta de información o desconocimiento sobre su autonomía y un desigual nivel de desarrollo científico en las provincias del país.

Se pudo concluir que en el desarrollo de la Bioética en Cuba la legislación ha jugado el papel que le corresponde; se ha incorporado de forma gradual y creciente al proceso de investigación científica, destacándose las normas vinculadas al funcionamiento de los Comités de Ética y la aplicación de las Buenas Prácticas Clínicas. Se hace evidente que, aún con dificultades claramente identificadas, se cuenta con Comités de Ética que, con las herramientas normativas de que disponen, garantizan la aplicación de los principios bioéticos en la práctica médica y la investigación científica, con particular énfasis en los ensayos clínicos.

Palabras claves: Comités de Ética, Investigación biomédica, Buenas Prácticas Clínicas, Bioética.

Introducción

La Bioética es considerada una disciplina aún joven, cuyo surgimiento está íntimamente relacionado con el desarrollo científico técnico alcanzado en los campos de la Medicina, la Biomedicina y la Biotecnología. Un factor determinante de su desarrollo en las dos últimas décadas, ha sido el surgimiento de una serie de dilemas planteados por el avance vertiginoso de la tecnología asociada específicamente a la medicina. Entre estos dilemas se pueden mencionar la necesidad de una definición de muerte clínica que surgió al comenzar a realizarse los primeros trasplantes de corazón, el debate sobre la eutanasia, y más recientemente los avances en la genética y las tecnologías reproductivas, que han puesto sobre el tapete cuestiones tan discutibles como el status ético del embrión humano, la clonación y la singularidad individual.

En los países de América Latina y el Caribe esta disciplina hizo su aparición en la década de los 90, y ha sido de particular interés el debate de tópicos tales como el beneficio en la prestación de los servicios de salud, las reformas de los sistemas de salud, los conflictos de intereses en la utilización de los avances tecnológicos en medicina y la necesidad de definir la distribución equitativa de sus limitados recursos.

En Cuba, donde el ejercicio de la medicina puede considerarse una tradición histórica, los conceptos de ética y moral vinculados a la práctica médica se ponen de manifiesto en épocas tan tempranas como el siglo XVIII y ya en el la segunda mitad del siglo XX, luego del triunfo de la Revolución, están incorporados con diferentes nombres en los planes de estudio de la carrera de Medicina y Tecnología de la Salud. En la década de los 80 y dentro del marco asistencial, se destaca la publicación en 1983 de los Principios de la Ética Médica así como la constitución de las Comisiones de Ética Médica en todas las unidades y niveles del Sistema Nacional de Salud.

En el año 1984, y en el aspecto jurídico, se promulgó la Ley de Salud Pública [1]. En la organización de los servicios desde ese mismo año se inició la experiencia del Médico y la Enfermera de la Familia, cuyo perfeccionamiento devino en el sistema de medicina familiar actual. Finalmente, en lo académico se puso en vigor un nuevo Plan de Estudios (1985) estructurado sobre la base de los nuevos problemas y necesidades de salud identificados.

También la década de 1980 fue escenario de la expansión de las investigaciones biomédicas, la introducción y producción autóctona de tecnologías médicas de punta, motivo de que la reflexión ética en este campo adoptara definitivamente temas y discutiera los conflictos de valores morales que le han sido característicos hasta la actualidad [2].

Ya en los años 90, como resultado del desarrollo científico técnico alcanzado y la necesidad de establecer la regulación y control de estas actividades surgen el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (1989) y el Centro para el Control Estatal de los Equipos Médicos (1992), autoridades nacionales de regulación sanitaria, subordinadas desde 1996 al Buró Regulatorio para la Protección de la Salud (BRPS) Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria que agrupa todos los centros de regulación ya existentes. También en 1991 se funda el Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) que ha desarrollado una amplia labor de promoción en la formación y funcionamiento de comités de revisión y ética para cada ensayo clínico.

El desarrollo alcanzado por el país en la medicina y la biotecnología vinculada a la industria farmacéutica lo coloca al nivel de los países más avanzados en estos campos, con el consecuente fortalecimiento y desarrollo paralelo de los temas éticos relacionados a la investigación científica. De particular importancia resulta el trabajo de los órganos que velan por el cumplimiento de los fundamentos éticos y filosóficos de la investigación, así como de los procedimientos estandarizados para la evaluación de proyectos: Los Comités de Ética.

El objetivo del presente trabajo es realizar un levantamiento del marco legislativo existente en Cuba que regula el funcionamiento de los Comités de Ética (CE), así como analizar de manera crítica sus aciertos, desaciertos (a criterio de los autores), y perspectivas en la realidad nacional.

Materiales y Métodos

Se realizó una revisión exhaustiva de la legislación y las normas vigentes en el país que regulan aspectos éticos vinculados con la salud pública y las investigaciones biomédicas, especialmente aquellas relacionadas con el funcionamiento de los comités de Ética, así como de las experiencias y criterios expresados por los especialistas miembros de dichos órganos en el simposio “Entrenamientos de los Comités de Ética de la Investigación” del II Taller Nacional de Educación en Bioética efectuado en La Habana en marzo del año 2007.

Resultados y Discusión

Resulta evidente que en la época actual, el profesional sanitario necesita, además de conocimientos científicos y buena voluntad, conocer en profundidad la ciencia ética, tanto en sus principios generales como en las aplicaciones específicas de su profesión, lo que le ayudará a una adecuada toma de decisiones frente a las complejas situaciones que se le presentarán a diario.

Para facilitar estas decisiones se crearon en los años 70 los Comités Éticos Asistenciales (CEA) encargados del análisis de los casos clínicos problemáticos, la formación ética de los profesionales de la institución y del estudio de sus políticas sanitarias [3]. Por su formación son un grupo multidisciplinario y su creación debe ser una necesidad sentida y en ningún caso una imposición administrativa.

En Cuba, los primeros elementos pueden ser encontrados en los Principios de Ética Médica emitidos por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) en el año 1983 [4] y el proceso de constitución de las Comisiones de Ética Médica en todas las unidades y niveles organizativos del Sistema Nacional de Salud, respaldado por las Resoluciones Ministeriales 120 de 1983 y 2 de 1984 del mismo ministerio. Dichos principios constituyen el primer código de conducta profesional redactado bajo las nuevas condiciones económicas y sociales creadas después de 1959. Según considera el profesor José Acosta Sariego, reconocido bioeticista cubano, estos principios mantienen un estilo paternalista, el cual está muy vinculado con las características culturales de la región. Citando el criterio del Dr. Acosta se lee: “Si bien su redacción conserva un estilo aún paternalista, aunque adecuado a las nuevas circunstancias, se introducen no obstante, determinados preceptos que reflejan ya un cambio de enfoque de las relaciones interpersonales” [2]. Este comentario está referido al tratamiento que se da en relación a la información a pacientes y familiares para el caso de enfermedades de curso fatal, pues se deja a discreción del equipo de salud la decisión de quién será depositario de la mala noticia, de lo cual no se excluye al propio paciente si las características de su personalidad así lo permitieran.

En este mismo documento se hace referencia a la obtención del consentimiento informado: “Obtener, antes de aplicar cualquier medida diagnóstica o terapéutica, que pueda significar un alto riesgo para el paciente, su consentimiento o el de sus familiares, excepto en los casos de fuerza mayor” [4]. Como se ve, ya incluye el consentimiento voluntario ante prácticas médicas riesgosas, aunque no es explícito en cuan informado será este.

En el año 1997 el propio Ministerio de Salud Pública emite la Resolución Ministerial No. 110 que deroga las dos resoluciones mencionadas anteriormente y resuelve, en principio “Reorganizar las Comisiones de Ética Médica a nivel de unidad, provincia y nación, teniendo como premisa en su composición la multidisciplinaridad, observando que junto a los profesionales, técnicos y estudiantes en formación de ciencias médicas, estén representantes de profesiones humanísticas; así como que también establezcan vínculos con las organizaciones sociales y comunitarias…” [5]. Más adelante establece las funciones de dichas comisiones, a saber:

- Participar en la Educación Moral en el campo de la salud, tanto en la formación de pregrado, postgrado y la educación permanente, así como contribuir a la educación de la población en cuanto a sus deberes y derechos para con la salud.
- Asesorar aportando elementos de juicio en las decisiones éticas de la práctica asistencial, en particular en aquellos casos que por sus características se considere que hay problemas de moral.

- Evaluar éticamente los proyectos de investigación clínica, biomédica y médico social que se desarrollan a su nivel, así como velar por la observancia de las normas éticas previstas para las investigaciones en humanos y promover el desarrollo de investigaciones y eventos científicos sobre aspectos de interés relacionados con sus funciones.
- Dictaminar, cuando se le solicite, sobre la presunta violación de los principios de la Ética Médica establecida, especialmente en casos de error profesional o "mala praxis". Esta función solo faculta a las comisiones para emitir criterios de si ha ocurrido o no una violación, absteniéndose de sugerir cualquier tipo de medida, papel que corresponde a las direcciones institucionales, según las disposiciones legales establecidas [5].

De manera general se considera que existen dos tipos de Comités de Ética; los ya mencionados (CEA) y los comités de Ética de la Investigación Clínica (CEIC) o Comités de Ensayos Clínicos en algunos casos, quienes tienen la función de garantizar la aplicación de los principios éticos en las investigaciones clínicas que se llevan acabo en las diferentes instituciones, con especial énfasis en la revisión de los protocolos de investigación. No obstante, algunos autores mencionan otros tipos de comités de ética que se sitúan a un nivel intermedio y generalmente se subordinan a los CEA [3].

Si se toma en cuenta el criterio anterior es posible percatarse de que la mencionada resolución 110 adjudica a un solo órgano, las Comisiones de Ética Médica ambas funciones, lo cual en opinión de los autores dificulta el trabajo, ya de por sí complejo de estos órganos. No obstante, esta misma resolución incorpora en su resuelvo séptimo la facultad de las Comisiones de Ética Médica de las instituciones de salud más complejas, para crear los Comités de Ética para la Investigación Científica. Es necesario señalar que al ser solo una facultad para tomar la decisión de la creación o no de los CEIC "cuando sea necesario" y al acotarlo para las grandes unidades, deja abierta brechas con la posibilidad de que la creación de estos comités dependa de una voluntad administrativa.

En marzo de 2007 sesionó en La Habana el II Taller Nacional de Educación en Bioética que se desarrolló en sesiones paralelas, una de las cuales estuvo dedicada a los Comités de Ética de la Investigación. En los dos días de trabajo se debatieron intensamente las principales dificultades de estos, entre las cuales se encuentra el poco tiempo de que disponen en muchas ocasiones sus integrantes, pues generalmente son profesionales con muchas otras responsabilidades dentro de la institución. De esta manera, si en cada institución existe solamente una Comisión de Ética Médica que debe asumir todas las funciones establecidas, es fácil deducir que desarrollar este trabajo con el tiempo y la calidad requerida será una tarea ardua para sus miembros.

Por otra parte, en muchos casos se adjudicó el trabajo CEIC a los Consejos Científicos Institucionales con lo que vuelve a presentarse la misma situación de exceso de carga sobre los mismos especialistas y solapamiento de funciones.

Con el transcurso del tiempo, la práctica diaria y el auge de las investigaciones científico técnicas hacen aparecer nuevos retos y experiencias acumuladas, especialmente relacionadas con el desarrollo de nuevos fármacos y tecnologías médicas que requieren sus correspondientes ensayos clínicos. De esta forma aparece en el año 2000 la Instrucción VADI No 4 del MINSAP, la cual, tomando como referencia el resuelvo séptimo de la Resolución 110 dispone la creación, de manera oficial, de los Comités de Ética de la Investigación Científica, y se definen dos objetivos generales:

- Garantizar la protección de los derechos de los individuos, ecosistemas y grupos sociales sometidos a investigaciones científicas.
- Velar por la validez científica y la justificación ética y social de los proyectos de investigación [6].

Más adelante se describen las funciones específicas de estos CEIC de manera bastante explícita, incluyendo la revisión de los protocolos de investigación así como el trabajo de acuerdo con procedimientos establecidos y acorde con las normas de Buenas Prácticas Clínicas (PBC). Estas normas fueron emitidas por primera vez en 1992 por la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos de Cuba (CECMED) al unísono con las de un grupo de países del primer mundo, en 1995 se revisaron y reestructuraron y su edición más reciente data del año 2000.

Desde su primera versión, que se realizó tomando como referencia estándares internacionales como la Organización Mundial de la Salud y la Conferencia Internacional de Armonización, se tuvieron muy en cuenta los aspectos éticos, de particular relevancia en este caso, tomando siempre como referencia y punto de partida la Declaración de Helsinki. En el cuerpo de este documento y desde su primera edición, queda claramente definida la responsabilidad de los CEIC de garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos implicados en un ensayo, así como velar por la validez científica y la justificación ética y social del mismo mediante, entre otras cosas, la revisión, aprobación y continua supervisión del protocolo de un ensayo y de sus enmiendas, así como del material y métodos a ser usados en la obtención del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo.

Aparecen además los Comités de Ética y Revisión, que son un cuerpo independiente (un consejo de revisión, regional, nacional o supranacional), constituido por profesionales científicos/médicos y miembros no científicos/no médicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos implicados en un ensayo, así como dar una garantía pública de esta protección, entre otras cosas, revisando y aprobando el protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador, las instalaciones y el material y métodos a ser usados en la obtención y documentación del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo [7].

La aprobación de los protocolos de Ensayo Clínico por estos dos Comités de Ética es un requisito indispensable, y así lo establecen las BPC, para que la ARM apruebe finalmente el protocolo, y es entonces que puede comenzar a realizarse el ensayo en cuestión, que además será monitoreado por el Centro Coordinador de Ensayos Clínicos e inspeccionado por la ARM.

Es importante enfatizar el trabajo sistemático de perfeccionamiento del sistema regulador para los ensayos clínicos que mantiene la autoridad reguladora, el cual posee un componente ético importante. Este proceso se realiza sobre la base de la identificación de necesidades de nuevas regulaciones o de ampliar el alcance de las ya existentes, debido a la aparición de nuevos productos y tecnologías muy vinculadas al desarrollo de la industria biofarmacéutica nacional.

En estos momentos se cuenta con un cuerpo de regulaciones fuerte donde merece la pena subrayar la existencia de los "Requerimientos para ensayos clínicos fases I y II con productos en investigación destinados al tratamiento del Cáncer y el SIDA" [8]. Esta norma establece procedimientos más ágiles de evaluación integral por la ARM de los protocolos de EC para las mencionadas enfermedades, considerando que la gravedad de éstas y la ineficacia de los tratamientos convencionales condicionan la necesidad científica y ética de acelerar las investigaciones al respecto y en particular los ensayos clínicos.

Merece la pena mencionar que en el área internacional, en la Red Panamericana de Armonización de la Legislación Farmacéutica (PARF), de la cual Cuba es miembro, se ha elaborado un documento de BPC armonizado para las Américas que dedica uno de sus capítulos al funcionamiento de los CE e incorpora en un anexo las "Guías Operacionales para los Comités de Ética que revisan las Investigaciones Biomédicas" [9].

Como se ve, los Comités de Ética cuentan con una base normativa que define y sustenta su trabajo; no obstante, han sido muy debatidas por sus miembros las necesidades de capacitación y dificultades que aparecen en el ejercicio de sus funciones. Se plantean problemas a la hora de su conformación, en algunos casos se desconocen las responsabilidades y funciones de estos órganos, no solo por alguno de sus miembros, sino también por los responsables de elegirlos; falta de información o desconocimiento sobre la autonomía que deben tener dentro de la institución y que generalmente las investigaciones no clínicas, y de corte social (médicas, como las epidemiológicas, y no médicas) o pedagógico, no suelen ser objeto de análisis ético. Por otra parte, en investigaciones realizadas sobre el funcionamiento de los CE se han detectado irregularidades en el cumplimiento y desarrollo del procedimiento del consentimiento informado, en la utilización de guías para el análisis de los protocolos y que en algunos municipios las funciones de los Comités las están asumiendo directamente los Consejos Científicos.

Teniendo en cuenta todos estos hallazgos las perspectivas de trabajo más inmediatas están en la revisión y actualización de la legislación vigente que ejecuta el Ministerio de Salud Pública y la Acreditación de los Comités de Ética de la Investigación por el Centro Coordinador de Ensayos Clínicos.

Conclusiones

En el desarrollo de la Bioética en Cuba la legislación ha jugado el papel que le corresponde, y se ha incorporado de forma gradual y creciente a este proceso desde la década de 1980, particularmente en el caso de las disposiciones jurídicas y regulaciones relativas al funcionamiento de los Comités de Ética y la aplicación de las Buenas Prácticas Clínicas.

De esta forma se puede afirmar, que aún con sus dificultades claramente identificadas, se cuenta con Comités de Ética que, con las herramientas normativas de que disponen, garantizan la aplicación de los principios bioéticos en la práctica médica y la investigación científica, con particular énfasis en los ensayos clínicos.

Referencias bibliográficas

1. Gaceta Oficial de Cuba. Ley N° 41/83 (Ley de Salud Pública). La Habana: Gaceta; 1988.
2. Acosta Sariego J. Responsabilidad y solidaridad en las relaciones sanitarias en Cuba Rev. Cubana Salud Pública 2006; 32(4).
3. Sarrias Lorenz J. Los Comités de Ética. Disponible en URL http://www.aceb.org/comit.htm
4. Principios de la Ética Médica. La Habana: Editora Política;1983.
5. Ministerio de Salud Pública. Resolución Ministerial No 110 /1997.
6. Ministerio de Salud Pública. Instrucción VADI No 4/2000.
7. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control estatal de la Calidad de los Medicamentos. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba.
8. Centro para el Control estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación 27 del 2000. Requerimientos para ensayos clínicos fases I y II con productos en investigación destinados al tratamiento del Cáncer y el SIDA.

Investigación-Desarrollo

IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA FARMACÉUTICA DE EVALUACIÓN INTEGRAL

Yoleisi González Cabeza, Liana Figueras Ferradás, Antonio E. Cantero Martínez, Biorkys Yáñez Chamizo, Rafael Pérez Cristiá

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

El desarrollo de la industria farmacéutica y biotecnológica, así como la aparición de nuevos productos farmacéuticos, ha demandado de nuevas regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) que permitan a los fabricantes asegurar la calidad, seguridad y eficacia de sus productos. La Guía Farmacéutica de Evaluación Integral es el resultado de la revisión bibliográfica de la normativa nacional e internacional relacionada con el tema de Inspección de Buenas Prácticas y ha permitido realizar un diagnóstico de los aspectos administrativos, técnicos, de producción, de control, higiene, seguridad y protección del medio ambiente relacionados con el estatus sobre el cumplimiento de las BPF, así como se convierten en herramienta útil que facilita a los directivos de los laboratorios fabricantes la identificación de los requerimientos de las Buenas Prácticas Farmacéuticas que es necesario perfeccionar o implementar para cumplimentar los requisitos establecidos por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos para la obtención de la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas.

Palabras Claves: Guía Farmacéutica de Evaluación Integral, Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas, Buenas Prácticas de Fabricación.

Introducción

El desarrollo de la industria farmacéutica y biotecnológica, así como la aparición de nuevos productos farmacéuticos, han demandado nuevas regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) que permitan al los fabricantes asegurar la calidad, seguridad y eficacia de sus productos.

La vigilancia sanitaria concerniente al control de los medicamentos se fundamenta en las actividades relacionadas con el Registro Sanitario, la Inspección Farmacéutica Estatal y la Vigilancia Postcomercialización.

La Inspección Farmacéutica Estatal a los establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos, sobre la base del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, constituye un elemento fundamental para el aseguramiento de la calidad de los productos.

Para establecer criterios de integralidad en la industria farmacéutica se elabora e implementa la Guía Farmacéutica de Evaluación Integral, con los objetivos de:

- Realizar un diagnóstico de los aspectos administrativos, técnicos, de producción, de control, higiene, seguridad y protección del medio ambiente.
- Facilitar a los directivos de los laboratorios fabricantes la identificación de los requerimientos de las Buenas Prácticas Farmacéuticas que es necesario perfeccionar o implementar para cumplimentar los requisitos establecidos por el CECMED para la obtención de la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas.

Métodos

Para la elaboración, implementación, validación y medición del impacto de la Guía Farmacéutica de Evaluación Integral se trazó una estrategia de trabajo, para la que fueron diseñadas diferentes etapas:

- Elaboración del proyecto de Guía. Se identificó la necesidad de brindar una herramienta al Grupo Empresarial Químico Farmacéutico (QUIMEFA), para lo cual, en los meses de enero y febrero del 2006 se preparó el proyecto de Guía Farmacéutica de Evaluación Integral, el cual fue circulado internamente a todos los especialistas del CECMED para que emitieran sus comentarios.
- Implementación piloto de la Guía en los Laboratorios Medsol. La prueba se realizó por un equipo de trabajo compuesto por especialistas del CECMED, pertenecientes a las áreas de registro de medicamentos, aseguramiento de la calidad, laboratorio nacional de control, vigilancia postcomercialización e inspecciones.
- Como resultado de este estudio piloto se ofreció, en marzo del 2006, un Seminario al personal designado por QUIMEFA para su divulgación y correcta implementación.
- Autoevaluación de los Laboratorios durante los meses de abril y mayo del 2006. Para facilitar el uso de esta Guía, QUIMEFA elaboró una base de datos en Access que fue aplicada por cada fabricante con la supervisión de QUIMEFA y el Ministerio de la Industria Básica (MINBAS). Se obtuvieron así los primeros resultados por laboratorios productores de medicamentos de todo el país.
- Visitas conjuntas CECMED-MINBAS-QUIMEFA para evaluar el impacto en el proceso de autoevaluación. Desde junio y hasta noviembre del 2006 se visitaron 28 líneas de producción de 12 Laboratorios Farmacéuticos con el objetivo de verificar el correcto uso de la herramienta diseñada. Los comentarios emitidos fueron consolidados sobre el contenido y practicidad de la Guía.
- Conclusiones del proceso de aplicación de la Guía. Se analizaron por los altos directivos de QUIMEFA los resultados obtenidos durante todo el proceso, los principales apartados incumplidos, se identificaron y clasificaron (según su criticidad) las no conformidades por empresas y se creó de esta forma un Banco de Problemas sobre el cual se debe trabajar elaborando Planes de Acciones Correctivas y Preventivas que posibiliten la obtención o manutención de la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas.

Resultados y Discusión

Sobre la base legal existente [1-8] y la bibliografía consultada [9-11], se elaboró el proyecto de Guía Farmacéutica de Evaluación Integral. Este proyecto tiene la siguiente estructura:

6. Introducción.
7. Metodología para la aplicación
8. Guías de evaluación

I. Información General
II. Registro de Medicamentos
III. Organización, Personal, Capacitación e Higiene
IV. Documentación
V. Contratos
VI. Autoinspecciones. Auditorias de Calidad.
VII. Quejas. Rechazo y Devoluciones de Productos. Falsificaciones.
VIII. Retiro de Productos
IX. Equipos
X. Metrología
XI. Laboratorio de Control Químico Físico.
XII. Laboratorio de Control Microbiológico.
XIII. Bioterio.
XIV. Sistemas Auxiliares.
XV. Distribución y Almacenamiento.
XVI. Sólidos no estériles (cápsulas, tabletas, granulados y polvos).
XVII. Productos Estériles.
XVIII. Líquidos y semisólidos no estériles.
XIX. Producciones Especiales.
XX. Producción de gases medicinales.
XXI. Aerosoles.

9. Resumen de la Evaluación

A continuación se detalla muy brevemente, cada uno de los capítulos anteriormente mencionados.

En la Introducción, se describen los antecedentes que propiciaron la elaboración de este documento y la importancia de su utilización.

El siguiente capítulo corresponde a Metodología para la aplicación. Se describe el procedimiento para la aplicación correcta de la Guía. Se orienta, una vez terminada la evaluación, realizar un análisis de los resultados y elaborar un Plan de Desarrollo Institucional para la solución de los aspectos negativos.

A continuación se presenta el capítulo referido a las Guías de evaluación. En este se incorporan los 21 subcapítulos relacionados con los requisitos que se deben tener establecidos para la fabricación correcta de los medicamentos, incluyendo las especificaciones de cada forma farmacéutica.

El capítulo siguiente es el que establece un Resumen de la Evaluación. En este se hace referencia a las respuestas positivas y el por ciento de cumplimiento por cada subcapítulo o acápite que proceda, según la forma farmacéutica que se produzca.

En la Tabla 1 se presentan los resultados de la implementación de la Guía de Evaluación Farmacéutica Integral en los Laboratorios fabricantes de medicamentos pertenecientes a QUIMEFA. Es importante destacar que en las visitas realizadas de conjunto CECMED-MINBAS-QUIMEFA se verificó el uso de la herramienta diseñada y en algunos casos se hizo necesario corregir los resultados obtenidos y capacitar nuevamente al personal responsable de usarla.

En la Fig. 1 se muestra el porcentaje de cumplimiento de los apartados de la Guía por Laboratorio.

Se evidencia que la mayoría de los laboratorios que aplicaron la herramienta (9 de 13 que representan un 69.2%) se encontraban entre un 40 y un 70% de cumplimiento, una baja puntuación si se considera que la producción de medicamentos requiere de estándares elevados de calidad.

En la Fig. 2 se muestra el porcentaje de cumplimiento por subcapítulos o apartados de la Guía Farmacéutica de Evaluación Integral. Del análisis de estos datos es importante destacar que el bajo nivel de cumplimiento en gran parte es solucionable con medidas organizativas tomadas por cada Entidad, además da la medida de en qué aspecto se hace imprescindible invertir recursos.

Finalmente, el trabajo posibilitó clasificar cada requisito incumplido, según su criticidad, por empresas y se creó de esta forma un Banco de Problemas sobre el cual se debe trabajar para aspirar a la obtención o manutención de la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas.

Conclusiones

Se elaboró una Guía Farmacéutica de Evaluación Integral que:

- Se convierte en una herramienta de trabajo permanente en los laboratorios farmacéuticos durante la ejecución de sus autoinspecciones y/o auditorias.
- Permite identificar las áreas en las cuales se deben intensificar los esfuerzos para lograr el cumplimiento de los requisitos (ejemplo; documentación, capacitación de recursos humanos, etc.).
- Permite a la alta gerencia conocer hacia qué lugares es necesario destinar los recursos (en caso de inversiones necesarias), así como establecer lista de prioridades.

Referencias Bibliográficas

9. Regulación No.16-2006 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos". CECMED. 2006.
10. Anexo 02 "Buenas Prácticas de Fabricación de Formas Sólidas" de la Regulación No. 16-2006 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos".
11. Anexo 04 "Buenas Prácticas para la fabricación de productos estériles" de la Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos".
12. Anexo 06 "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor limpio" de la Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos".
13. Anexo 08 "Buenas Prácticas de Fabricación de Líquidos y Semisólidos" de la Regulación No. 16-2006 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos".
14. Regulación No. 37-2004 "Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos". CECMED. 2004.
15. Regulación No. 11-2006 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos y Materiales". CECMED. 2006.
16. Requisitos para las solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. CECMED. 2000.
17. Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura. OPS. 2004.
18. Normas de Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad de Medicamentos. Serie de Manuales ANMAT. 1995.
19. Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura. Ministerio de Desarrollo Humano. Secretaría Nacional de Salud. Dirección Nacional de Medicamentos. Bolivia. 1997.

Tabla 1. Resultados de la implementación de la Guía de Evaluación Farmacéutica Integral en los laboratorios fabricantes de medicamentos.

Laboratorio	*Porcentaje de aspectos cumplidos en cada visita*	
	MINBAS-QUIMEFA *abril a mayo 2006*	*CECMED-MINBAS-QUIMEFA* *junio a noviembre 2006*
1	82,7 %	82,7 %
2	80,0 %	82,0 %
3	70,1 %	77,3 %
4	67,2 %	60,8 %
5	60,3 %	64,7 %
6	57,4 %	59,2 %
7	61,6 %	55,8 %
8	67 %	67 %
9	74,4 %	54,7 %
10	-----	51,8 %
11	46,7 %	47,7 %
12	79,0 %	-----
13	60,8 %	-----

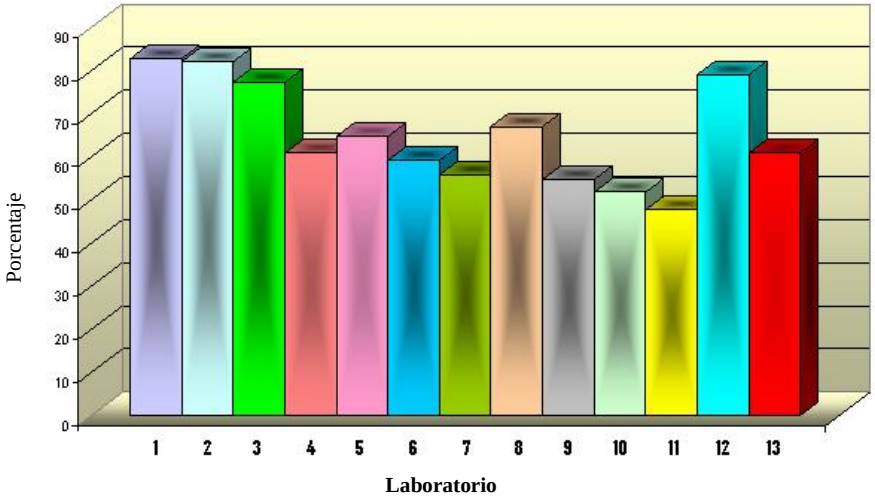


Fig. 1. Porcentaje del cumplimiento de los apartados de la Guía de Laboratorio.

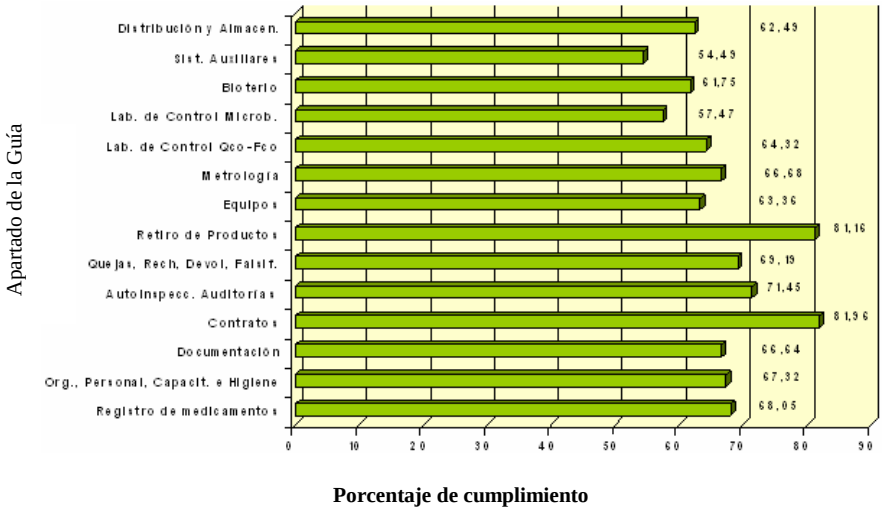


Fig. 2. Porcentaje de cumplimiento por apartado de la Guía de Autoevaluación.

UTILIZACIÓN DE SÍMBOLOS GRÁFICOS EN EL ROTULADO DE LOS DIAGNOSTICADORES

Liena Nuñez Nuñez, Manuel Morejón Campa, Urbano Angulo Blanco, Idalmis Ruano Hernández

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

Resumen

El rotulado constituye un elemento fundamental de los diagnosticadores, ya que el mismo representa el compromiso del fabricante con el cliente y debe contener toda la información necesaria para que el analista pueda realizar los ensayos correspondientes con la seguridad de que obtendrá resultados confiables. La utilización de símbolos gráficos en lugar de textos en el rotulado de los diagnosticadores es una alternativa para optimizar el espacio disponible en el envase de los mismos y contribuye adicionalmente a uniformar e internacionalizar el rotulado con independencia del idioma, por lo que el CECMED recomienda su empleo a través de la presente Regulación. Este documento tiene como objetivo actualizar y ampliar las posibilidades de utilización de símbolos en el rotulado de los diagnosticadores destinados a uso profesional que se comercializan en el territorio nacional. El cumplimiento del mismo atañe a las empresas que fabrican diagnosticadores, aunque debe ser de conocimiento de las empresas importadoras y distribuidoras de diagnosticadores, así como de los titulares de productos inscritos en el Registro Sanitario. Los resultados obtenidos en la valoración del comportamiento de la Regulación aprobada en la práctica, ratifica la utilidad que tiene el uso de los símbolos gráficos en el rotulado de los diagnosticadores para uso profesional.

Palabras claves: diagnosticadores, rotulado, símbolos gráficos, regulación.

Introducción

Los diagnosticadores, también conocidos como reactivos clínicos, medios de diagnóstico o productos para el diagnóstico *in vitro*, constituyen un elemento fundamental en los laboratorios clínicos y en los bancos de sangre, para el diagnóstico, pesquisaje, tratamiento y seguimiento de las enfermedades.

Desde 1992, el Ministerio de Salud Pública estableció la obligatoriedad de inscribir en el Registro de Diagnosticadores todos aquellos productos para el diagnóstico *in vitro* que se comercialicen o circulen en el país [1]. La evaluación y el Registro de los diagnosticadores constituyen un proceso regulador que contribuye a elevar la calidad de estos productos, ya que como parte de dicho proceso, se establecen requisitos generales y específicos que deben cumplir los diagnosticadores como premisa para su comercialización.

Entre los requisitos que se exigen, el *rotulado* constituye uno de los más importantes, pues el mismo se define como toda aquella información impresa, escrita o gráfica o de otro tipo, adherida o que acompañe a un diagnosticador, incluidas las etiquetas sobre cualquiera de sus envases o envolturas y la literatura interior.

El *rotulado* constituye un elemento fundamental de los diagnosticadores, ya que el mismo representa el compromiso del fabricante con el cliente y debe contener toda la información necesaria para que el analista pueda realizar los ensayos correspondientes, con la seguridad de que obtendrá resultados confiables, siempre que siga las instrucciones suministradas por el fabricante [2].

En la Regulación no. 8-2001 vigente, Requisitos Generales para el Registro de los Diagnosticadores [2], se detalla la información que debe incluir el *rotulado* de los diagnosticadores, la cual aparece referida en el Anexo 1 de dicha regulación. También se incluyen en el Anexo 2 algunos símbolos que pueden utilizarse como sustitutos de los textos correspondientes a los mencionados requisitos.

No obstante lo anterior, se ha ido implementando en los últimos años como una práctica internacional, el uso de símbolos gráficos en el rotulado de los diagnosticadores en sustitución de los textos, que van mas allá de los que están incluidos en el Anexo 2 de la Regulación no. 8-2001 [3-6]. Esta práctica constituye una alternativa para optimizar el espacio disponible en el envase de los mismos, y contribuye adicionalmente a uniformar e internacionalizar el rotulado con independencia del idioma, lo cual facilita la comercialización internacional. Además, el uso de símbolos favorece también la disminución de los posibles errores que puedan ocurrir durante el proceso de fabricación de estos productos.

Por otra parte, se ha convertido en una práctica habitual la circulación de los documentos regulatorios con el objetivo de enriquecer el contenido de los mismos con los comentarios de especialistas de otras áreas del CECMED y de las empresas que serán objeto de aplicación de la regulación, así como llevar una estadística detallada de dichos comentarios, lo cual constituye un elemento de transparencia en el accionar de la Autoridad Nacional Reguladora [7].

Por todo lo anterior, el objetivo general de este trabajo es actualizar y ampliar las posibilidades de utilización de símbolos gráficos en el rotulado de los diagnosticadores destinados a uso profesional. El mismo tiene como objetivos específicos: 1) elaborar un documento regulador que defina los símbolos gráficos que deben utilizarse en el rotulado de los diagnosticadores para uso profesional; 2) aprobar e implementar la Regulación sobre el uso de los símbolos en el rotulado de los diagnosticadores y 3) analizar el cumplimiento de la Regulación en la práctica.

Metodología

El proceso de elaboración del Proyecto de Regulación se desarrolló entre octubre del 2004 y enero del 2006. Se realizó una revisión de la literatura disponible sobre el tema y un análisis de las variantes y alternativas más convenientes y factibles de aplicar en el país. Durante este proceso se identificaron las normas internacionales relacionadas con los símbolos a utilizar en el rotulado de los diagnosticadores para uso profesional y luego se analizó la conveniencia de adoptarlas de forma idéntica como normas cubanas a través del Comité Técnico de Normalización no. 102 (CTN 102) de Laboratorio Clínico y

Diagnosticadores. Una vez elaborada por el CTN 102 la propuesta de NC como NC-EN 980:2005 *Símbolos gráficos utilizados en el etiquetado de productos sanitarios* y NC-ISO 15223:2005 *Dispositivos Médicos - Símbolos utilizados en las etiquetas, en el rotulado y en la información suministrada con los dispositivos médicos*, se solicitó su aprobación a la Oficina Nacional de Normalización (ONN) para lo cual se entregó la documentación establecida. Estas NC fueron aprobadas en diciembre del 2005.

Durante el transcurso de este período de elaboración del Proyecto de Regulación se realizaron dos Talleres Nacionales de Diagnosticadores, en los que participaron los fabricantes, distribuidores e importadores de estos productos. Uno se celebró en octubre del 2004 y el otro en noviembre del 2005. En ambos Talleres se promovió el uso de los símbolos en el rotulado de los diagnosticadores y se realizaron presentaciones donde se expuso el trabajo que estaba llevando a cabo en el CECMED en relación con este tema.

El proceso de circulación del Proyecto de Regulación se realizó en febrero del 2006 y en el mes de marzo fue entregada la versión final al Departamento de Aseguramiento de la Calidad para su aprobación. La Regulación fue aprobada el 12 de julio del 2006 mediante la Resolución 61/06 del Director del CECMED.

Una vez aprobada se comenzó a aplicar el Plan de implementación elaborado al efecto.

Para verificar la utilidad práctica de la Regulación se hizo una revisión de todos los productos registrados hasta la fecha, tanto de los nacionales como de los de importación, y se revisó en cuáles se utilizan los símbolos y si los mismos coinciden con los que están incluidos en la nueva Regulación.

Resultados y discusión

La Regulación No. 44-2006 Utilización de símbolos en el rotulado de los diagnosticadores para uso profesional, consta de 6 apartados y 2 anexos. Los símbolos incluidos en esta Regulación fueron tomados fundamentalmente de documentos internacionales de la ISO (Organización Internacional de Normalización) y de la Comunidad Europea [5, 6], los cuales fueron adoptados como normas cubanas (NC) por el Comité Técnico de Normalización (CTN) 102. También se tuvieron en cuenta documentos de la FDA (Administración de Drogas y Alimentos), que es la Autoridad Reguladora en los Estados Unidos y de EDMA que es la Asociación Europea de Fabricantes de Diagnosticadores [3, 4].

Este documento tiene como objetivo actualizar y ampliar las posibilidades de utilización de símbolos en el rotulado de los diagnosticadores destinados a uso profesional, que se comercializan en el territorio nacional, más allá de los 7 símbolos que están incluidos en la Regulación no. 8-2001 vigente [2]. El cumplimiento del mismo atañe a las empresas que fabrican diagnosticadores, aunque debe ser de conocimiento de las empresas importadoras y distribuidoras de diagnosticadores, así como de los titulares de productos inscritos en el Registro Sanitario, el cual no siempre coincide con el fabricante del mismo.

Se plantea que esta Regulación sólo se aplica para aquellos diagnosticadores destinados para uso profesional, porque en los de autoensayo, que son aquellos en los que el propio individuo se aplica el procedimiento analítico por si mismo, se trata de que el producto tenga un rotulado lo más simple y explícito posible para evitar que se cometan errores por mala interpretación durante el ensayo. Por el contrario, el personal profesional es aquel que trabaja en el laboratorio, y que por lo tanto, ha recibido educación y entrenamiento especial al respecto.

Entre los apartados de mayor relevancia se encuentra el que define las consideraciones técnico- legales (Apartado 3), donde se establece que el uso de los símbolos por los fabricantes de diagnosticadores es opcional; no obstante, si el fabricante decide utilizarlos deberá cumplir con lo establecido en la Regulación. Esto se exige con el objetivo de evitar que los fabricantes utilicen diferentes símbolos para expresar la misma información. También se declara que el CECMED reconoce estos símbolos sólo para el rotulado de los diagnosticadores destinados a ser utilizados por profesionales en instituciones de salud, pues en el caso de los diagnosticadores para autoensayo no se garantiza que el usuario pueda interpretar los símbolos de forma correcta ya que este puede tener algún o ningún conocimiento del tema. Por otra parte, el CECMED plantea que no aceptará el uso de símbolos que no estén incluidos en esta Regulación.

Otro de los apartados que se incluyeron en esta Regulación fue el relacionado con la implementación de los símbolos por parte del fabricante (Apartado 4).

En este se plantea que cuando el fabricante decida implementar los símbolos, coordinará y organizará actividades de divulgación dirigidas a los profesionales y técnicos de laboratorio que utilizan los diagnosticadores, con el objetivo de garantizar la comprensión de los nuevos símbolos introducidos en el rotulado; además, evaluará la efectividad de estas actividades. Por otra parte, se declara que la divulgación deberá extenderse a todos los involucrados en la cadena de distribución de diagnosticadores, los cuales deben estar al tanto de los símbolos relacionados con la fecha de expiración y las condiciones de almacenamiento. También se establece que los símbolos que se utilicen en el rotulado de un diagnosticador, con sus correspondientes significados, deberán incluirse en la Literatura Interior del mismo.

En este mismo apartado se plantea que, si a un producto registrado, el Titular del mismo decide introducirle los símbolos en sustitución de los textos correspondientes, deberá enviar una notificación al CECMED, la cual incluirá una relación de los cambios que se efectuarán y una copia del nuevo rotulado. El CECMED, una vez que reciba esta información, confirmará su conformidad o no con los cambios introducidos. Este proceder brinda mucha flexibilidad porque no conlleva ningún trámite por parte del Titular del producto, lo cual significa que es más rápido y sin costo alguno.

Ya en el apartado 5, se incluyen, a través del Anexo 1, los símbolos reconocidos para su utilización en el rotulado de los diagnosticadores. En total son 35 símbolos, los cuales cuentan con un amplio reconocimiento ya que han sido publicados en normas internacionales de la Unión

Europea y de la Organización Internacional de Normalización y han sido convenientemente adoptadas como Normas Cubanas (NC). Estas NC son: NC-EN 980:2005 Símbolos gráficos utilizados en el etiquetado de productos sanitarios y NC-ISO 15223:2005 Dispositivos Médicos - Símbolos utilizados en las etiquetas, en el rotulado y en la información suministrada con los dispositivos médicos. Las normas fueron adoptadas de forma idéntica, para lo cual se revisa la norma original y se adaptan la terminología u otros aspectos que procedan, para lograr una mejor comprensión de la misma en nuestro país, siempre y cuando no varíe su contenido. La NC-EN 980:2005 es específica para los diagnosticadores y contiene un total de 22 símbolos, de ellos 10 nuevos y 12 que ya estaban en uso. Por otra parte, la NC-ISO 15223:2005 es para diagnosticadores e incluye también los equipos médicos y tiene un total de 31 símbolos, de ellos 17 coinciden con los de la NC-EN 980:2005.

En este apartado 5 se hace referencia a que deben ser utilizadas estas normas cubanas; no obstante, los símbolos correspondientes se incluyeron en el Anexo 1 de la regulación para contribuir a facilitar el empleo de los mismos. También se incluye el significado de cada uno de los símbolos, ejemplos de su uso en caso de que lo requiera, así como la referencia correspondiente. En la Regulación no. 8-2001 están incluidos sólo 7 símbolos, es por ello que se elaboró esta nueva regulación que como se planteó anteriormente, incluye 35 símbolos.

Adicionalmente, se han incluido una serie de símbolos que son específicos para los componentes, en el Anexo 2 de la presente Regulación.

En total son 15 símbolos que pueden ser utilizados con cierta flexibilidad, como por ejemplo, si se hace referencia al Tampón de Lavado, este puede tener diferentes concentraciones, y por lo tanto, se puede expresar como:

WASHBUF	25X

o cómo:

WASHBUF	20X

Estos símbolos son de gran utilidad, sobre todo cuando el fabricante tiene componentes comunes a varios productos, además de que posibilita en gran medida la reducción de la información relacionada fundamentalmente con los nombres de los componentes que pueden llegar a ocupar gran parte del espacio de la etiqueta, por ejemplo:

Calibrador alto

CAL	H

ó Anticuerpo

Ab

Resultados de la circulación del Proyecto de Regulación

La versión final del Proyecto de Regulación fue enriquecida con las opiniones y comentarios aceptados de las entidades que participaron en el proceso de circulación del mismo, lo cual constituye un elemento de transparencia en el accionar de la ANR tal como se recomienda internacionalmente [7].

Los fabricantes realizaron sus comentarios teniendo en cuenta la aplicación de los requisitos establecidos en esta Regulación a los productos que fabrican en su Empresa, lo cual fue muy útil para mejorar la interpretación de los mismos.

A continuación se resumen los resultados del proceso de circulación:

Empresas que respondieron: 7

A favor: 5, A favor con comentarios: *2*

Total de comentarios: 10, Procedieron: 3, No procedieron: 2, Informativos: 5.

Como se muestra hubo pocos comentarios emitidos y la mayoría fueron de carácter informativo como:

- Proyecto útil, adecuado y conveniente.
- Proyecto dinámico que puede ser comprendido por cualquier profesional.
- El uso de símbolos puede ahorrar mucho espacio en las etiquetas, sobre todo cuando el envase es pequeño.
- Preocupación por la obligatoriedad de implementar de inmediato los símbolos en productos ya registrados y en los nuevos próximos a registrarse, pues existen fabricantes que imprimen etiquetas para utilizarlas por un largo periodo de tiempo.

Los pocos comentarios recibidos están relacionados con el hecho de que el uso de los símbolos en el rotulado de los diagnosticadores se comenzó a divulgar en octubre del 2004, durante el 1. Taller Nacional de Diagnosticadores, que se realizó con el auspicio de QUIMEFA y la OPS. Por otra parte, ya en noviembre del 2005 se presentó en el 2. Taller Nacional de Diagnosticadores el Proyecto de Regulación para su discusión y en febrero del 2006 es que se realiza esta circulación del Proyecto que ya incluía los comentarios realizados por los participantes en los Talleres anteriormente mencionados.

Finalmente, con todos los comentarios recibidos se enriqueció el Proyecto de Regulación y se elaboró la versión final.

Aprobación e implementación de la Regulación no. 44-2006

La aprobación de la Regulación no. 44-2006 se realizó a través de la Resolución no. 61/06 del Director del CECMED, en la que se ratificó que la Regulación es aplicable a todos los diagnosticadores que se comercialicen o circulen en el país, ya sean de producción nacional o de importación.

El Plan para la implementación de esta Regulación se ha ido cumplimentando en las fechas previstas. El debate se realizó por vía electrónica dado que, como se explicó en el apartado anterior, se habían realizado dos Talleres, en los cuales se trató este tema.

Análisis general del cumplimiento de la Regulación no. 44-2006

Uno de los aspectos incluidos en el Plan para la implementación de la Regulación es hacer un análisis del cumplimiento de la misma aproximadamente un año después de su aprobación.

En el análisis realizado constatamos que todos los productos importados, o sea, de fabricantes extranjeros, utilizan los símbolos gráficos en el rotulado de los diagnosticadores para uso profesional. En total contamos con 7 Empresas extranjeras que tienen una gran parte de sus productos registrados en el CECMED. Esto ha facilitado el Registro Sanitario de los mismos, ya que no es necesario exigir que tengan el rotulado en idioma español como se establece en los requisitos correspondientes, sino que, como los símbolos son reconoci-

dos internacionalmente, son válidos en cualquier país y trascienden las barreras idiomáticas.

Sin embargo, de las 9 Empresas nacionales sólo 2 utilizan los símbolos, lo que significa que a pesar de la divulgación que se le ha dado a los mismos (desde finales del año 2004) y de que estas Empresas han reconocido la utilidad de usarlos, su empleo no se ha generalizado en la mayoría de los fabricantes nacionales. Esto ha ocurrido fundamentalmente porque casi no existe exportación de los diagnosticadores nacionales o lo hacen a países de habla hispana, por lo que las Empresas nacionales no han visto la necesidad de introducir los símbolos de forma inmediata. Por otra parte, los fabricantes imprimen una gran cantidad de etiquetas para garantizar la producción durante varios años, de modo que este aspecto también ha constituido una limitación para la aplicación práctica de esta Regulación.

En el Anexo 3 se incluyen varias etiquetas de productos registrados donde se evidencia el uso de los símbolos en el rotulado de los diagnosticadores. También se incluye un ejemplo de cómo debe incluirse en la Literatura interior la interpretación de cada uno de los símbolos utilizados. En el Anexo 4 se incluye un aval de un fabricante donde ratifica la utilidad del uso de los símbolos.

Por otra parte, se verificó que se han utilizado los símbolos que están incluidos en la Regulación con excepción de dos:

Distribuidor

D

Contenido en el envase secundario

CONT

Estos dos símbolos no están incluidos en ningún documento internacional y se tendrá en cuenta su factibilidad práctica para incluirlos una vez que se actualice la Regulación.

Es válido aclarar que existen una serie de símbolos que pueden ser incluidos, que no son específicos de los diagnosticadores, sino que son de uso en cualquier campo, por lo que no están regulados por el CECMED, como por ejemplo, precauciones propias de algunos reactivos químicos o las relacionadas con el medio ambiente.

Conclusiones

1. Se elaboró e implementó la Regulación No. 44-2006 Utilización de símbolos en el rotulado de los diagnosticadores para uso profesional.
2. Se evidenció que todos los diagnosticadores importados y una parte de los nacionales utilizan símbolos gráficos en el rotulado.

Recomendaciones

1. Continuar promoviendo el uso de los símbolos gráficos por los fabricantes nacionales.
2. Realizar un nuevo análisis sobre el uso de los símbolos en el rotulado en un periodo de dos años para identificar nuevos símbolos a introducir y valorar una posible actualización de la Regulación vigente.

Referencias bibliográficas

20. Resolución Ministerial no. 73 Obligatoriedad de inscripción en el Registro de Diagnosticadores de todos los productos que se comercialicen en el país. MINSAP, Cuba, 1992.

21. Regulación No.8-2001. Requisitos Generales para el Registro de los Diagnosticadores. CECMED, Cuba, 2001.
22. European Diagnostic Manufacturers Association (EDMA) Standards News 6. Symbols to be used with IVD devices. 7 May 2001.
23. Draft Guidance for Industry and FDA Staff. Use of Symbols on labels and in Labelling of in Vitro Diagnostic Devices Intended for Professional Use. October 28, 2003.
24. NC-ISO 15223:2005 Dispositivos Médicos - Símbolos utilizados en las etiquetas, en el rotulado y en la información suministrada con los dispositivos médicos.
25. NC-EN 980:2005 Símbolos gráficos utilizados en el etiquetado de productos sanitarios.
26. Declaración del Grupo Internacional de Trabajo sobre Transparencia y Responsabilidad Pública en la Regulación Farmacéutica, Upsala, Suecia, 11-14 de septiembre de 1996.

ANÁLISIS DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN TEMPORAL EN EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS EN CUBA

Caridad Hernández Viera, Diana Ramos Picos, Diadelis Remirez Figueredo, Danay A. Díaz Sutherland, Yusley C. Álvarez Váldez[1], Maria Teresa Milanes Jordan, Alida Hernández Mullings, Lídice Fernández Gutierrez , Magnolia Lescay Rizo, Beatriz de la Cruz Pérez

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

Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

Resumen

Desde 1997 se autorizó la comercialización en el país con carácter temporal, sin la previa inscripción en el Registro de Medicamentos, de determinados productos de importación de uso humano y se facultó al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) para emitir Autorizaciones de Comercialización Temporal (ACT) con determinadas limitaciones, en los casos que se considerara procedente y de esta manera garantizar que todos los medicamentos pertenecientes al Cuadro Básico del Sistema Nacional de Salud (SNS) o que estén destinados a los servicios de la red de Turismo y Salud, cuenten con la autorización sanitaria correspondiente, y se le otorgara una ACT.

Mediante la implementación por parte del CECMED en Enero de 2004 del Control de Importación, se comenzó a recibir un gran número de solicitudes de ACT, de ahí que se presentara la necesidad de investigar el comportamiento de las solicitudes de este tipo de trámite, tomando como muestra las presentadas y evaluadas en el 2004, año de mayor incidencia de esta peticiones, y diseñar e instrumentar un mecanismo para la divulgación dentro de la comunidad científica de la información clínica actualizada de los productos aprobados novedosos, independientemente de su destino.

Para ello se diseñó un boletín electrónico sobre los ACT de nuevos medicamentos autorizados para su uso en el país, de los cuales no se cuenta con experiencia en su uso clínico, utilizando el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud OMS), Resumen de las Características del Producto (RCP) o también conocido en idioma inglés con las siglas SmPC, para la publicación de la información de los medicamentos aprobados por las ARM, con lo que se lograría elevar el alcance y la transparencia de la información que sobre medicamentos es aprobada por el CECMED.

Palabras Claves: Autorización de Comercialización Temporal (ACT), Turismo de Salud, INFOCLIN, Resumen de las Características del Producto (RCP).

Introducción

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. (CECMED) como Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM), desde 1997 cuenta con la Resolución Ministerial No. 164 [1] para la Autorización de la comercialización en el país con carácter temporal sin la previa inscripción en el Registro de Medicamentos, de los productos de importación de uso humano, correspondientes a:

10. Medicamentos producidos con sustancias obtenidas por síntesis química o por aislamiento de fuentes naturales.
11. De los descritos anteriormente, los que pertenezcan a las categorías C y D establecidas en los Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos [2], que son los medicamentos que tienen uno o más principios activos que se emplean por primera vez en Cuba es decir son totalmente novedosos para el personal médico del país así como para los pacientes, pero son de uso reconocido en el extranjero (categoría C) y los medicamentos que son de uso nacional establecido (categoría D).
12. Medicamentos del grupo I y II que respondan a muy limitadas ventas por la cantidad y/o frecuencia con que son solicitados por los importadores, que sean suministrados exclusivamente por comercializadoras o que estén dentro del Grupo de Medicamentos Especiales.

Así mismo, teniendo en cuenta lo reglamentado en esta Resolución Ministerial en su Décimo Séptima y Duodécimo Primera disposición resolutiva, se facultó al CECMED para emitir Autorizaciones de Comercialización Temporal con determinadas limitaciones, en los casos que se considerara procedente y de esta manera garantizar que todos los medicamentos pertenecientes al Cuadro Básico del Sistema Nacional de Salud (SNS) o que estén destinados a los servicios de la red de Turismo y Salud, cuenten con la autorización sanitaria correspondiente, y se le otorgara una Autorización de Comercialización Temporal (ACT) en correspondencia con los grupos y las categorías siguientes:

- Medicamentos que constituyan un interés para el SNS o que se requiera su importación para suplir un déficit en la producción nacional.
- Medicamentos destinados a la red de servicios de Turismo y Salud. Estos incluirán medicamentos destinados a pequeños grupos poblacionales o pequeños grupos de pacientes cuyas cantidades, forma farmacéutica y uso no constituyan un riesgo potencial para la salud humana.
- Medicamentos Especiales que tienen una distribución controlada centralmente por el Ministerio de Salud Pública MINSAP dirigida a determinados servicios o programas especiales del SNS.

Por todo lo anteriormente expuesto el objetivo del presente trabajo es describir los principales problemas detectados en la evaluación de la información clínica de las solicitudes de autorizaciones de comercialización temporal de medicamentos y diseñar un boletín electrónico como una posible herramienta para la divulgación de la información clínica de estos medicamentos para los cuales no se cuenta con experiencia en su uso clínico.

Materiales y métodos

Para conocer el estado del arte en el ámbito nacional se seleccionaron todos aquellos documentos que representan las bases legales y normativas básicas relacionadas con la Autorización de Comercialización Temporal y otros que aunque no tenían dicha categoría constituían una fuente y un apoyo para el trabajo. Entre ellas se destacan las siguientes:

XXII. Resolución Ministerial No. 164: "Autorización de comercialización en el país con carácter temporal" [1].

XXIII. Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano [2].

XXIV. Ley de Salud Pública [3].

XXV. Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano [4].

XXVI. Reglamento de la Ley de la Salud Pública [5].

XXVII. Aprobación y puesta en Vigor del Procedimientos para Emitir Autorizaciones de Comercialización Temporal con determinadas limitantes. República de Cuba. Resolución CECMED No. 45/2004 [6].

XXVIII. PNO 01.028 "Metodología para la Evaluación de Solicitudes de Autorización de Comercialización Temporal y Certificados de Autorización" [7].

Una vez estudiado el estado del arte nacional en este tema se identificaron aquellos aspectos de mayor relevancia en la evaluación de los trámites de Autorización de Comercialización Temporal, los cuales se manejaron como criterios evaluativos. Estos se relacionan a continuación:

- Documentación Legal.
- Destino de comercialización.
- Grado de novedad del medicamento.
- Evidencias de calidad del medicamento.

Posteriormente, se procedió a revisar la documentación existente en el Departamento de Archivo y Estadística que respondía a Autorizaciones de Comercialización Temporal solicitadas en el 2004 y cuales de estas se otorgaron en ese año.

Se realizó la recopilación de la información contenida en los expedientes de los medicamentos analizados según los criterios evaluativos antes mencionados.

Para el procesamiento de los resultados obtenidos se utilizó el programa Microsoft Excel con el empleo de hoja de cálculo para la confección de tablas y gráficos ilustrativos.

Para cumplimentar el objetivo relacionado con el diseño de una herramienta para la divulgación de la información clínica, se utilizó como referencia el boletín del CECMED (InfoCECMED).

Resultados y Discusión

Durante el año 2004 se recibieron 567 solicitudes de Autorizaciones de Comercialización Temporal, de las cuales fueron autorizadas un total de 265, lo cual representa el 46,63 % de las solicitudes recibidas. Dentro de la muestra tomada para este análisis no se recogen las solicitudes ingresadas en el año 2003 que fueron aprobadas en el 2004 ni aquellas que ingresaron en el 2004 y fueron aprobadas en el 2005. Además se debe tener en cuenta que hubo solicitudes presentadas que fueron rechazadas tanto por el Dpto. de Secretaria, Archivo y Estadísticas como por el Dpto. de Medicamentos, debido a la presentación de documentación incompleta de acuerdo a los requisitos mínimos establecidos.

Del número de solicitudes autorizadas se pudo identificar que 229 (86,42 %) fueron destinadas para su comercialización en Turismo y Salud y 36 (13,58 %) para el SNS. Este resultado indica que el mayor número de medicamentos que se importan al país a través de esta modalidad de registro, son destinados fundamentalmente a satisfacer las necesidades crecientes del Turismo de Salud en Cuba, fundamentalmente para centros especializados como son el Centro de Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), Clínica Internacional "Cira García", Centro de Investigaciones Médico Quirúrgico (CIMEQ), entre otros (Fig. 1).

De los 36 medicamentos autorizados para el SNS, en cuanto al grado de novedad, se puede apreciar que 4 (11,1 %) de estos corresponden a la categoría "C" según los Requisitos de Medicamentos de Uso Humano y 32 (88,8 %) responden a la categoría "D".

Estos resultados reflejan que el mayor porcentaje de los productos autorizados se corresponde a medicamentos clínicamente conocidos, que requerían ser importados para suplir el déficit de producción nacional (Fig. 2).

A esto debe sumarse que 33 (91,6 %) de estos medicamentos cuentan con información médico terapéutica que avala el uso del producto y solo 3 (8,3 %) no cuentan con esta información. No obstante, estos últimos responden a la categoría D por lo que se cuenta con literatura médica publicada que avala el uso del producto, aspectos importantes a incluir en el análisis teniendo en cuenta el número poblacional al que van dirigidos estos medicamentos.

El 100 % de las solicitudes para el SNS presentan la información que avala la liberación del producto por el laboratorio productor dada por la inclusión del certificado analítico en la documentación presentada.

Se une a este análisis como última variable y no menos importante por su aporte en la valoración de la calidad del producto unido a la variable anterior (Certificado de Análisis), la presentación de muestras del producto terminado por la información que brinda acerca del estado físico-químico real del producto y de la calidad del diseño del sistema envase-cierre. Partiendo de esto se puede señalar que en todos los casos se contaba con elementos para evaluar la calidad del material de envase tanto primario como secundario que acompaña al producto en su circulación.

Se puede apreciar en la Fig. 3 que en cuanto al grado de novedad de los 229 medicamentos autorizados para Turismo y Salud, 103 (44,98 %) corresponden a la categoría "C" según los Requisitos de

Medicamentos de Uso Humano y 126 (55,02%), responden a la categoría "D".

Estos resultados reflejan que existen cantidades similares tanto de productos novedosos (C) como clínicamente conocidos (D), aunque estos últimos en una proporción ligeramente mayor, pero no significativa. A esto debe sumarse que 194 (84,72) de estos medicamentos cuentan con información médico terapéutica que avala el uso del producto, mientras que 35 (15,28 %) no la poseen. Estos últimos pertenecen a la categoría "C" o sea productos novedosos que no se conoce en Cuba su uso clínico. No obstante, el número poblacional al que va destinado es pequeño por lo que se pudiera monitorear su uso. Además, de que existe en muchos casos literatura especializada sobre el uso de estos productos.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores se elaboró una variante de diseño para un boletín sobre los ACT con la Información al cliente (Firmas farmacéuticas y personal sanitario en el país), atendiendo al número de solicitudes recibidas y con el objetivo de que los facultativos conozcan las características terapéuticas de los nuevos medicamentos autorizados para su uso en el país. Para esto se hace uso del formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Resumen de las Características del Producto (RCP) o también conocido en idioma inglés con las siglas SmPC, para la publicación de la información que sobre los medicamentos es aprobada por las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM). Por esto se considera que este boletín permitiría elevar el alcance y la transparencia de la información actualizada emitida por el CECMED.

Información a brindar en el boletín

ISSN

Año y período

Medicamentos registrados en el período

Nombre comercial y genérico de medicamentos

Información terapéutica. Esta información se haría acorde al formato del Resumen de las Características del Producto (RCP), y será solo para los medicamentos de categoría C, incluyendo la siguiente información: Composición, Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, fabricante, Indicaciones, Advertencias, Precauciones, Posología, Interacciones, Reacciones adversas, similares comerciales, condiciones de almacenamiento. A esta información se podrá acceder a través de un hipervínculo (Tabla 1).

Noticias nuevas. Cualquier información de actualidad que sea publicable, Ejemplo retiro de medicamentos, ensayo clínico en ejecución publicable, nuevos medicamentos etc.

Conclusiones

1. El mayor número de medicamentos que se importan al país a través de la modalidad de registro considerada (ACT) es destinado fundamentalmente a satisfacer las necesidades crecientes del Turismo de Salud en Cuba, y la mayor parte de estos responden a la categoría D.
2. Del total de medicamentos autorizados para el SNS el mayor porcentaje corresponden a medicamentos clínicamente conocidos, que requerían ser importados para suplir el déficit de producción nacional.
3. Del total de autorizaciones otorgadas solo 3 (8,3 %) no cuentan con la información médico terapéutica necesaria

que avale el uso del producto. No obstante, responden a la categoría D.

4. Se realizó el diseñó de un boletín electrónico para la posible divulgación de la información de los medicamentos que el CECMED autoriza para su comercialización con carácter temporal.

Recomendaciones

1. Incluir el monitoreo de aquellos productos novedosos en el mercado sujetos al tipo de autorización considerado a través de la Vigilancia Post-comercialización activa.
2. Valorar la creación efectiva del boletín electrónico propuesto.

Referencias Bibliográficas

27. MINSAP, República de Cuba. Resolución No. 164/1997. "Autorización de comercialización en el país con carácter temporal sin la previa inscripción en el Registro de Medicamentos, de los productos de importación de uso humano". Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/OtrasDisp/Res/Res_MINSAP-164-97.pdf
28. MINSAP, República de Cuba. Resolución 168/2000. Requisitos de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Res/Res_MINSAP-168-00.pdf
29. Ley de la Salud Pública. Ley No. 41/83. Gaceta Oficial de la República de Cuba. Ciudad de La Habana, 15 de Agosto de 1983. Disponible en http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DispGen/Res/Ley-41-83.pdf
30. MINSAP, República de Cuba. Resolución 169/2000. Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Reg/RegRSMed.pdf

31. Reglamento de la Ley de la Salud Pública. Decreto Ley No. 189/88. Gaceta Oficial de la República de Cuba, 22 de Febrero de 1988. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Reg/RegRSMed.pdf
32. Resolución CECMED No. 45/2004 "Aprobación y puesta en Vigor del Procedimiento para Emitir Autorizaciones de Comercialización Temporal con determinadas limitantes". Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/OtrasDisp/Res/Res_CECMED-45-04.pdf
33. PNO 01.028 “Metodología para la Evaluación de Solicitudes de Autorización de Comercialización Temporal y Certificados de Autorización”.

Tabla 1. Información unida al hipervínculo con el RCP de cada producto.

Nombre Genérico	Nombre del Producto y Forma Farmacéutica	Efecto Farmacológico	Similares Comerciales
Paracetamol, dextrometorfano, maleato de clorfeniramina, ácido ascórbico.	*Frenadol ® complex, granulado*	*Antigripal*	-
Mupirocina.	*Bactroban®, Ungüento*	*Infecciones bacterianas de la piel*	*Centany*
Selegiline	*Selegiline HCL, tabletas.*	*Antiparkinsoniano y antidepresivo.*	*Carbex, Eldepryl*
Simeticona	*Infant Gas Relief Drops®, gotas orales.*	*Cólicos en niños.*	*Flatulex, Degas*
Hidroxipropilmetilcelulosa	*Genteal®, colirio.*	*Colirio lubricante*	*OcuCoat, Goniosol, Gonak*
Clorhidrato de Pramoxina, Acetato de zinc.	*Callergy Clear, loción.*	*Anestésico tópico.*	-

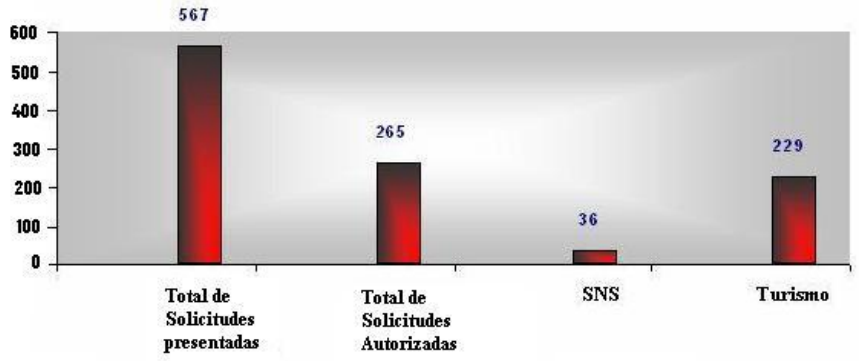


Fig. 1. Comportamiento de las solicitudes de ACT en el año 2004

Fig. 2. Comportamiento del Grado de Novedad en las ACT con destino al SNS

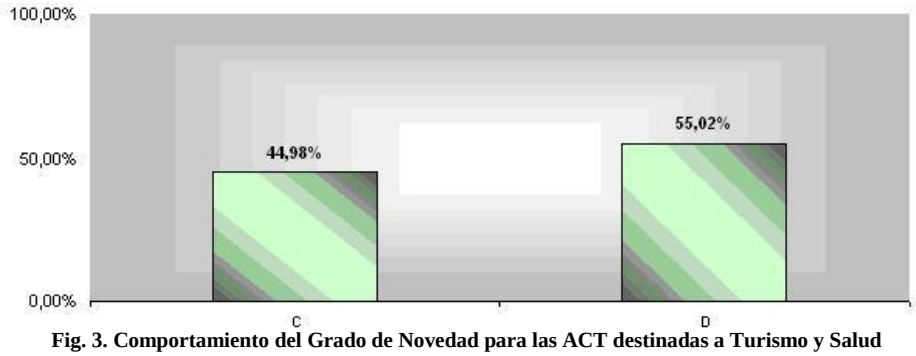


Fig. 3. Comportamiento del Grado de Novedad para las ACT destinadas a Turismo y Salud

EVOLUCIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS. RESULTADOS CON EL CONTROL DE LAS IMPORTACIONES

Celeste Sánchez González, Carmen Beatriz de la Cruz

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

Las autorizaciones de comercialización de los medicamentos son un elemento clave en la regulación sanitaria que garantizan el ingreso de productos conforme los estándares de calidad, seguridad y eficacia vigentes en el país.

Se estudió el impacto sobre las autorizaciones de medicamentos extranjeros de la nueva medida de control de su importación por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos del 2000 al 2006, a través de la base legal reguladora y el empleo de las diferentes modalidades de autorización a partir de estadísticas, informes en archivo y publicaciones.

Se concluyó que fueron utilizadas cinco formas diferentes de autorizaciones respaldadas legal y metodológicamente, y que tanto el total de productos extranjeros autorizados en el mercado nacional, como todas las formas de autorización, experimentaron un notable incremento después del control de importaciones, siendo el registro la más utilizada durante los cuatro primeros años y la Autorización de Comercialización Temporal, en los últimos tres.

El control de las importaciones de medicamentos como forma de fiscalización y monitoreo del cumplimiento de las disposiciones vigentes para estas autorizaciones ha repercutido muy favorablemente fortaleciendo la regulación y disminuyendo la violación.

Palabras Claves: Autorización de comercialización, Control de importaciones de medicamentos extranjeros, Impacto de la regulación de medicamentos.

Introducción

La autorización de comercialización para los medicamentos es una función básica de regulación y control en todas las autoridades reguladoras de medicamentos y va encaminada a la comprobación de la calidad, seguridad y eficacia de estos productos antes de ingresar al mercado, como actividad fundamental en la protección de la salud de la población. Este control está íntimamente ligado al resto de las funciones reguladoras de vigilancia, que son complementarias entre sí, por lo que es de esperar que otras medidas de fiscalización, tengan un efecto sobre ella.

En el año 2003 se estableció por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) la obligatoriedad de contar con su aprobación para hacer efectiva la entrada al país de los medicamentos importados, a partir de la comprobación de su concordancia con las características establecidas en la correspondiente autorización de comercialización.

El objetivo del presente trabajo es evaluar y caracterizar el comportamiento de las diferentes formas de autorizaciones de comercialización de medicamentos extranjeros de uso humano en la etapa comprendida entre el año 2000 y el 2006 y en particular, el impacto sobre las mismas del nuevo control para la entrada de los medicamentos de importación.

Materiales y Métodos

Se estudió y recopiló la base legal y metodológica de las autorizaciones de comercialización para productos de uso humano en Cuba mediante consulta de las leyes, reglamentos, resoluciones y disposiciones reguladoras legales-metodológicas disponibles en archivos del CECMED y publicadas fundamentalmente en su página Web.

Se computaron en bases de datos las formas de autorización sanitaria para la comercialización de medicamentos extranjeros otorgadas y vigentes en 7 años: los 3 años anteriores al establecimiento del Control de Importaciones (2000 al 2002) que definen el comportamiento de base, el año 2003 que fue el de tránsito y preparación para este control y los 3 años posteriores.

Las variables evaluadas fueron todas las formas de autorización vigentes en cada año para productos importados, a saber:

- Registro sanitario
- Autorización de Comercialización Temporal
- Autorización de Distribución y Uso
- Autorización de Comercialización Temporal Especial

El cálculo de las autorizaciones vigentes en cada año fue realizado teniendo en cuenta la vigencia de cada tipo, particularmente entre el 2003 y el 2006 para dimensionar la medida en la que se incrementaron por el impacto del control de importaciones, partiendo del hecho de que los no autorizados en la etapa, ya lo habían sido previamente (2000-2002).

El cálculo para la cuantificación de la esfera conceptual de la regulación correspondiente a la violación por falta de autorización sanitaria de productos extranjeros en el mercado se realizó estimando la diferencia del 100%, asumida como el total de autorizaciones del año 2006, (asignándole al último año del estudio el valor de cero violación, equivalente a total de productos en el mercado autorizados).

Las variables fueron resumidas mediante frecuencias absolutas y porcentaje (%) y graficadas con el paquete de Microsoft.

Resultados y Discusión

El Registro ha sido la forma clásica, general y más completa de control regulador precomercialización para los medicamentos de uso humano en el país. Fue establecido en la Ley de Salud [1] y en su Reglamento [2] y el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y su Ministro fueron los facultados para implementarlos y para considerar las excepciones. Desde 1979 fue promulgado el primer reglamento post Revolución sobre esta materia [3] y el vigente, emitido por el MINSAP en el año 2000 se encuentra en el 2008, en fase de actualización [4]. El registro es válido por 5 años al término de los cuales debe renovarse y existen Requisitos publicados para la información que debe contener las solicitudes [5] y sus tarifas [6].

La segunda forma de autorización sanitaria de medicamentos fue concebida casi 20 años después, en 1997, y se denominó Autorización de Comercialización Temporal (ACT) [7]. Dirigida a medicamentos de importación exclusivamente con ventas muy limitadas en cantidad y/o frecuencia, suministrados exclusivamente por comercializadoras y considerados en el Grupo de Medicamentos Especiales del Cuadro Básico Nacional (CBM) [8]. Contempló productos de origen norteamericano que debido al bloqueo no podían registrarse y fue una solución reguladora para el control de productos para los que el registro no era un procedimiento aplicable por las pequeñas cantidades y la escasa frecuencia de sus solicitudes. La información establecida para obtenerla es menor que la del registro y fue definida en la propia regulación con los requisitos y tarifas. Su validez se fijó en 2 años y fue aprobada mediante resolución del MINSAP.

No obstante, existían en el mercado medicamentos de importación sin ACT, registro y sin autorización del Ministro de Salud por lo que el CECMED, concluyó la necesidad de establecer un control para las importaciones de medicamentos.

Desde la década del 90 se había identificado en el mismo la necesidad de este control y se realizó una propuesta para su diseño en 1996 [9], pero en esa fecha aún no se disponía de suficiente desarrollo de la automatización, las condiciones organizativas, ni la fortaleza institucional para aplicarlo.

Como medida transitoria en Enero del año 2003 fue aprobada mediante la Resolución del CECMED No. 11/2003, (10) una opción adicional para respaldar el control sanitario de los productos contemplados en el CBM contratados para cubrir las necesidades de ese año y que no contaban con registro ni otra forma de autorización sanitaria, como preludio del control de importaciones. Se denominó Autorización de Distribución y Uso (ADU) y estableció la posibilidad de aprobar por el CECMED con carácter transitorio y solamente hasta Diciembre del propio año, los medicamentos.

En la propia resolución que la creó, fueron descritos los requisitos de la documentación a presentar por las empresas importadoras, distribuidoras y comercializadoras de estos productos. El nivel de información definido fue inferior al solicitado para el resto de las autorizaciones y dado lo limitado de la vigencia, al concluir el año los productos debían acogerse al registro o a la ACT. Esta fue una forma de autorización gratuita, que constituyó una rápida y flexible respuesta para imponer un orden sanitario en el mercado que permitiera aplicar el control a las importaciones.

Durante todo el 2003 se realizaron sesiones de trabajo y divulgación con los importadores, comercializadores y titulares de registro a fin de que pusieran en orden desde el punto de vista sanitario la autorización de sus productos, con vistas al nuevo control regulador que se avecinaba.

En Abril del 2003 mediante la Resolución del MINSAP No. 65 se estableció como condición indispensable para la entrada en el territorio nacional de medicamentos, materias primas o precursores con carácter comercial o no, el otorgamiento del Certificado de Importación emitido por el CECMED de los Medicamentos (11), como el mecanismo para prevenir la importación, con carácter comercial, de medicamentos de uso humano de calidad y utilidad dudosa, adulterados o falsificados, cuyo empleo pudiera constituir un riesgo para la salud de la población.

El 16 de Octubre de 2003 fue publicado el Reglamento para el control sanitario de las importaciones de medicamentos de uso humano, aprobado mediante la Resolución del CECMED No. 83 (12), el que relacionó las condiciones bajo las cuales se emitiría esta autorización, que comenzó a aplicarse en el 2004.

En Enero de 2004 se modificaron las ACTs y fue aprobada otra forma de Autorización de Comercialización Especial para los medicamentos de importación (13), con cierta semejanza con la ADU. Fue dirigida a:

1. Productos que constituyeran un interés del Sistema Nacional de Salud (SNS) o cuya importación se requiriera para suplir un déficit en la producción nacional.
2. Medicamentos del CBM con categoría de Especiales que tienen una distribución controlada centralmente por el MINSAP dirigida a determinados servicios o programas especiales del SNS. Para este caso no existe vigencia del ACT, sino que se autorizan niveles de importación con cantidades bien definidas.
3. Medicamentos destinados a la red de Turismo y Salud, grupo que se mantuvo, conforme ya estaba definido, y que incluyen también los destinados a pequeños grupos poblacionales o de pacientes cuyas cantidades, forma farmacéutica y su uso no constituyeran un riesgo potencial para la salud humana. También se mantuvo la tarifa de pago.

Para los Grupos 1 y 2 no existe vigencia de la ACT, sino que se autorizan niveles de importación con cantidades bien definidas. El servicio es gratuito para el Grupo 2. Esta nueva modalidad modificó el concepto de productos autorizados, ya que ampara una cantidad específica de un producto, con determinados lotes y contrato particular, al estilo de los ADU y no de las ACT del año 97.

Todo lo anterior evidencia que fueron desplegadas importantes estrategias reguladoras para garantizar el control dirigidas a las diferentes características con las que se importan los medicamentos en el país.

Resulta obvio que establecer un control para todos los productos que ingresan, lo que supone su monitoreo al 100%, obligó a los importadores y comercializadores a colocar sus productos en conformidad con la regulación sanitaria vigente, ya que en caso contrario no se aprobaría por el CECMED la importación, con las consiguientes consecuencias.

A continuación se analiza en qué medida se logró esto, cuál fue la magnitud de las transformaciones y la manera y características con las que se produjeron.

En la Fig. 1 se muestra el comportamiento de las autorizaciones sanitarias en la etapa de estudio.

De su análisis resulta relevante el incremento del total de productos autorizados a partir del año 2003, cuando se dictaron las disposiciones para el control sanitario de las importaciones de medicamentos. Tam-

bién es significativo el aumento de productos extranjeros autorizados, que de 292 en el 2000 pasaron a 1257 en el 2006, aumentando más de 4 veces su cifra.

El promedio de todos los tipos de autorizaciones de comercialización para productos extranjeros de los 3 primeros años en estudio se incrementó en casi 6 veces al anunciarse la aplicación del control de importaciones (de aproximadamente 69 ascendió a 404 en el año 2003) y como promedio en los 3 años después de aplicado se incrementó en casi 7 veces (ascendió a 497). Tal como se esperaba, el control sanitario fue notablemente fortalecido.

Fue caracterizada la composición de los medicamentos de importación en el mercado durante los 6 años de estudio, en cuanto al tipo de autorización del que fueron objeto, lo que se muestra en la Fig. 2.

Se destaca en la misma, que en el último trienio el registro ha evolucionado de forma que se encuentra a niveles casi dos veces superiores que en los años precedentes.

Las ACTs han sido altamente utilizadas, siendo como promedio los productos autorizados con esta modalidad en los años entre 2004 y 2006, más de 29 veces que en los anteriores.

Las ACTEs, en sus dos años de aplicación también han experimentado un aumento de cerca del doble en el 2006. Esto se debe, en parte, a que se han sumado a esta autorización además de la categoría de medicamentos especiales del CBM, los productos que importa el SNS para pacientes particulares que no cubren sus necesidades específicas con los medicamentos del CBM, (Resolución No. 232 del MINSAP) los mismos no sufrían ningún tipo de control por el CECMED con anterioridad.

En la Fig. 3 se ilustra el nivel de contribución al total de productos autorizados, de cada una de las formas de autorización de comercialización en la etapa de estudio.

Con este gráfico se muestra, que en términos relativos, ha decrecido notablemente la aprobación mediante la modalidad del registro. El mismo, como la forma más completa de evaluación pre comercialización representaba como promedio entre el año 2000 y el 2002 el 87,5%, del total de autorizaciones, mientras que esta cifra disminuyó en los años posteriores al control de importaciones al 28% como promedio.

Se ha producido, no obstante, un ligero aumento en el número de registros otorgados en el año 2006, motivado porque varios ACTs emitidos en los años 2004 y 2005 destinados al Sistema Nacional de Salud y a Turismo de Salud con ventas por encima de lo previsto, presentaron sus registros a la fecha de vencimiento de sus autorizaciones, cumplimentando las disposiciones al respecto.

El año 2003 no se analiza debido a que las ADUs se emitían para lotes/embarques de productos y no hay estadísticas disponibles para traducirlos en términos de cada producto, lo que sí fue posible realizar para las ACT y ACTE que se otorgaron a partir del 2004.

Se pudo constatar que las ACTs, a diferencia del registro, han incrementado su contribución notablemente. De un 12,5% que significaban como promedio en los 3 primeros años de estudio, pasaron a constituir el 53% en el trienio final.

Las ACTEs han constituido aproximadamente el 30% de las autorizaciones para productos extranjeros desde que se comenzaron a aplicar posteriormente al con-

trol de importaciones, lo que es también una cifra considerable.

A partir de la fecha en que las importaciones de medicamentos requirieron una autorización previa por el CECMED, se ha podido dimensionar completamente el número de productos extranjeros que arriban al mercado y se ejerce algún tipo de control sanitario sobre los mismos. Ello implica que con relación a las esferas conceptuales de la regulación (14), que son (A) Esfera Global con todos los medicamentos (B) Esfera Reguladora con los medicamentos objeto de regulación (C) Esfera de Monitoreo, (D) Esfera de Violación, entre otras, el CECMED ha ampliado la del monitoreo, y ha disminuido la esfera de violación a la regulación.

Antes del control de las importaciones se podía trazar una esfera de monitoreo solamente a partir de los resultados de las autorizaciones, que se conocía que era menor que la real regulada, pero se ignoraban los valores por desconocerse el número de medicamentos extranjeros en el mercado. A partir de entonces se comenzó a cerrar estrechamente el ciclo regulación-control, por lo que, en la práctica, este control funciona como el monitoreo o fiscalización de la regulación y puso al descubierto la magnitud de las violaciones que se cometían, al mismo tiempo que permitió su eliminación.

La Fig. 4 representa un estimado de la transformación de las esferas de regulación y violación para los medicamentos de importación durante los 6 años de estudio.

Por falta de estadísticas disponibles la violación comenzó a determinarse en el 2002, no obstante la figura es suficientemente ilustrativa del considerable incremento del control por el CECMED y la disminución de la violación.

Conclusiones

1. En los años 2003 al 2006 fueron otorgadas por el CECMED con el correspondiente respaldo legal y metodológico 5 tipos de autorizaciones sanitarias para la comercialización de medicamentos extranjeros, diversificadas para abarcar todos los productos y modalidades con las que entran al país, a saber: registro, ACT, ACT modificada, ADU y ACTE.
2. El total de productos extranjeros con autorización sanitaria en el mercado nacional y todas las formas de autorización han experimentado un notable incremento en la etapa, a partir del establecimiento del control de los medicamentos de importación por el CECMED, siendo el registro la más utilizada durante los cuatro primeros años y la ACT en los últimos tres.
3. El control de las importaciones de medicamentos del CECMED es una forma de fiscalización y monitoreo del cumplimiento de las disposiciones vigentes para las autorizaciones sanitarias de comercialización de medicamentos y ha repercutido en el fortalecimiento de la regulación y la disminución de la violación.

Recomendaciones

Debe estudiarse si después del período de tránsito que el control de importaciones ha implicado, las características del mercado cubano exoneran del registro los medicamentos, por lo elevado de las excepciones por el otorgamiento de otras formas de autorización de comercialización durante los últimos años.

Referencias Bibliográficas

34. Ley de la Salud Pública. Ley No. 41/83.Gaceta Oficial de la República de Cuba. Ciudad de La Habana, 15 de Agosto de 1983. Disponible en http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DispGen/Res/Ley-41-83.pdf
35. Reglamento de la Ley de la Salud Pública. Decreto Ley No. 189/88. Gaceta Oficial de la República de Cuba. Ciudad de La Habana, 22 de Febrero de 1988. Disponible en http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Reg/RegRSMed.pdf
36. MINSAP, República de Cuba.. Reglamento para el Registro de Medicamentos Nacionales y Extranjeros. Ciudad de La Habana. 10 de Abril de 1979.
37. MINSAP, República de Cuba. Resolución 169/2000. Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Reg/RegRSMed.pdf
38. MINSAP, República de Cuba. Resolución 168/2000. Requisitos de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Res/Res_MINSAP-168-00.pdf
39. CECMED. Resolución No. 9/2001. Reglamento para la aplicación de la Lista Oficial de Precios a los Servicios Técnico Productivos. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/OtrasDisp/Res/Res_CECMED-09-01.pdf
40. MINSAP, República de Cuba. Resolución Ministerial No. 164/1997. "Autorización de comercialización en el país con carácter temporal sin la previa inscripción en el Registro de Medicamentos, de los productos de importación de uso humano". Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/OtrasDisp/Res/Res_MINSAP-164-97.pdf
41. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Cuadro Básico de Medicamentos 2007. Disponible en: http://www.cdf.sld.cu/CB%20introduccion.html
42. C. Sánchez y R. Pérez. Propuesta de Control de Importaciones para Medicamentos de Importación. Forum de Ciencia y Técnica. CECMED. 1996.
43. CECMED. Resolución No. 11/03. Disposiciones para la autorización de distribución y uso para los medicamentos del Plan 2003 y a los que el MINSAP concedió la condición de excepcionalidad. La Habana, 30 de Enero de 2003. Archivos del CECMED.
44. Certificado para el control de Importaciones. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/OtrasDisp/Res/Res_MINSAP-65-03.pdf
45. Reglamento del Control de Importaciones. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/Res_CECMED-83-03.pdf
46. Resolución CECMED No. 45/2004 "Aprobación y puesta en Vigor del Procedimiento para Emitir Autorizaciones de Comercialización Temporal con determinadas limitantes". Disponible en:

http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/OtrasDisp/Res/Res_CECMED-45-04.pdf

47. Ratanawijitrasin, S. and Wondemagegnehu, E. Effective Drug Regulation. A Multicountry Study. WHO. Geneva, 2001.

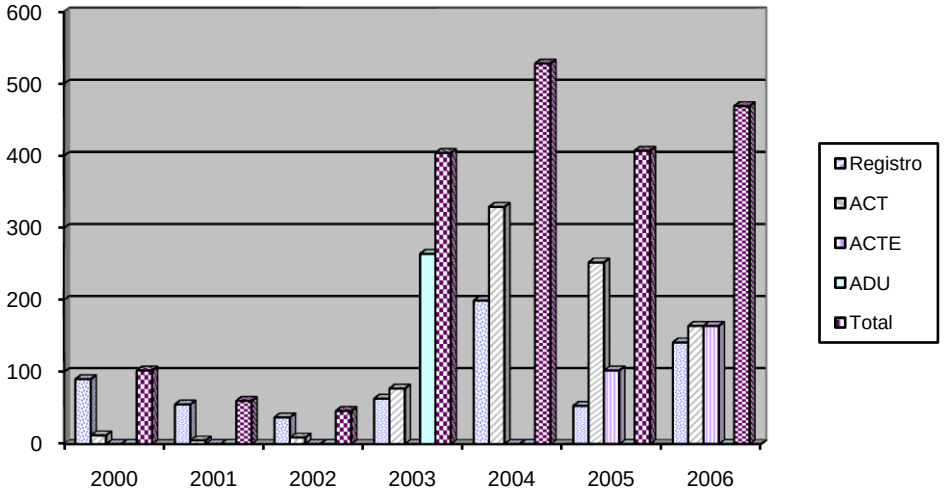


Fig. 1. Autorizaciones a Medicamentos Extranjeros (2000-2006).

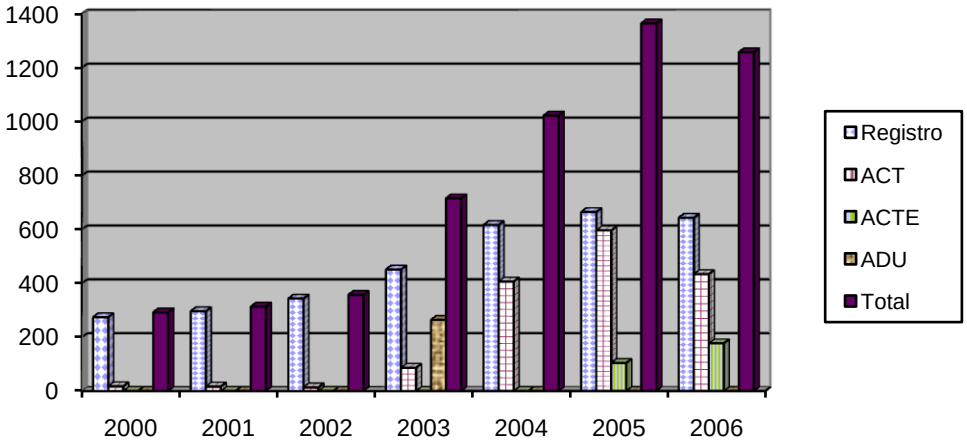


Fig. 2. Medicamentos Extranjeros con Autorización Vigente (2000-2006).

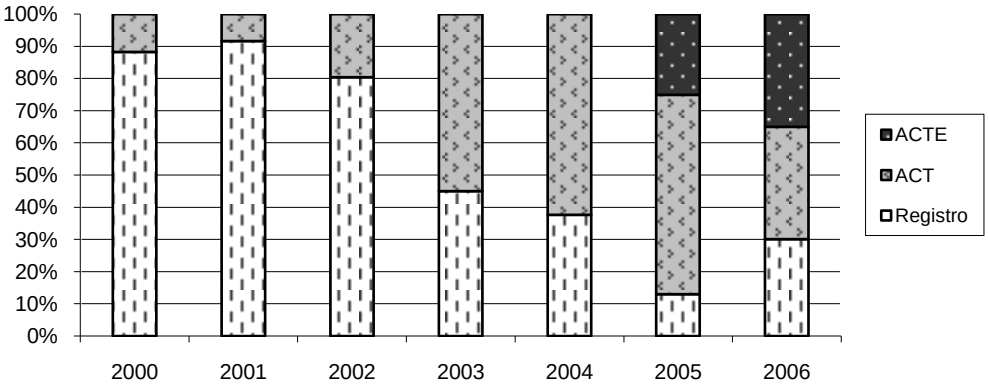


Fig. 3. Autorizaciones Emitidas por Tipo (2000-2006).

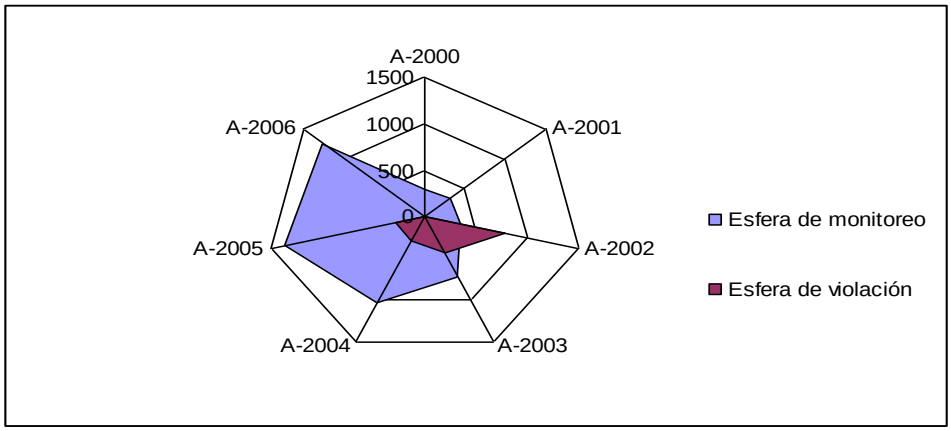


Fig. 4. Esferas conceptuales de monitoreo y violación para autorizaciones de medicamentos importados.

PAPEL DEL CECMED EN LA INVESTIGACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

Nicolás Roberto Rodríguez Valdes, Raúl Yañez Vega, Grethel Ortega Larrea

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

En los últimos años el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) ha participado activamente en las investigaciones relacionadas con problemas de calidad, eficacia y seguridad de medicamentos a nivel nacional. Se analizó la documentación existente en el Departamento de Vigilancia Postcomercialización con el objetivo de Evaluar el rol del CECMED en las investigaciones de acontecimientos adversos a medicamentos recibidas durante los años 2001 al 2007. Se pudo constatar que la institución ha trabajado activamente dando cumplimiento a las pautas establecidas en la Política Farmacéutica Nacional con el objetivo de implementar y fortalecer el Sistema de Vigilancia Postcomercialización Nacional mediante la investigación de acontecimientos adversos a los medicamentos.

Palabras Claves: Vigilancia postcomercialización, acontecimientos adversos, reacciones adversas.

Introducción

El concepto de seguridad de los medicamentos ha experimentado cambios importantes en los últimos años. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la morbilidad y la mortalidad producidas por los medicamentos son muy elevadas y en gran medida asociadas a fallos o errores que se producen durante su utilización en la práctica clínica habitual [1, 2].

Otro aspecto de importancia es que existen acontecimientos adversos inevitables o no prevenibles, como las reacciones adversas a los medicamentos [3]. La Fig.1. Ejemplifica la relación entre acontecimientos adversos, errores de medicación y las reacciones adversas, caracterizándolas en acontecimientos prevenibles o inevitables [1].

En los últimos años el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) ha implementado los instrumentos para materializar la estrategia farmacéutica nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos y Diagnosticadores definida en la Política Farmacéutica Nacional aprobada en el 2000 [4]. La misma contempla como objetivo fundamental la participación activa del CECMED en las actividades relacionadas con el Sistema de Vigilancia Postcomercialización y de las reacciones adversas y otros efectos nocivos a la salud provocadas por los medicamentos y diagnosticadores comercializados o autorizados para su circulación en el territorio nacional [5].

Teniendo en cuenta estos criterios, se realizó esta investigación de tipo descriptiva con los siguientes objetivos:

Objetivo General

Evaluar el papel del CECMED en las investigaciones de acontecimientos adversos a medicamentos recibidas durante los años 2001 al 2007.

Objetivos específicos

Caracterizar el comportamiento de los acontecimientos adversos a medicamentos investigados por el CECMED.

Determinar la proporción de los acontecimientos adversos evitables investigados.

Materiales y Métodos

Se analizó la documentación existente en el Departamento de Vigilancia Postcomercialización del CECMED relacionada con las investigaciones realizadas durante los años 2001 al 2007. Se seleccionaron del total, 20 expedientes de investigación en los que se puso de manifiesto la presencia de acontecimientos adversos relacionados con los medicamentos. Los datos se obtuvieron mediante una tabla de vaciamiento con variables seleccionadas por investigación y año. Las variables fueron:

En cuanto a la investigación:

- Número de investigaciones realizadas.
- Distribución por provincia

En cuanto a los acontecimientos:

- Serie de casos o caso puntual
- Acontecimiento adverso prevenible o no prevenible
- Severidad del acontecimiento adverso
- Distribución por Sistema de órganos

En cuanto a la asociación medicamento-acontecimiento:

- Principales medicamentos asociados
- Estatus del registro sanitario u otra forma de autorización
- Vía de administración.
- Fuente de procedencia nacional o importada
- Tipo de medidas adoptadas

Resultados y Discusión

En el período analizado se realizaron 20 procesos de investigación asociados a acontecimientos adversos a medicamentos de especialidades farmacéuticas nacionales o importadas, en los que la utilización oportuna de la información obtenida a través del Sistema de Vigilancia Postcomercialización establecido en el país ha contribuido de forma significativa a la toma de las decisiones.

La distribución de los casos detectados en las investigaciones realizadas por el CECMED por provincias se muestra en la Fig. 2. Se evidencia que la provincia más afectada fue Ciudad de la Habana con un mayor número de casos de acontecimientos adversos asociados, con 127 pacientes afectados y 10 investigaciones, para un 50% del total. La caracterizaron de acuerdo con el número de acontecimientos adversos asociados mostrada en la Fig. 3, refleja que del total de investigaciones seleccionadas 18 (90%), habían sido motivadas por series de casos y solo 2 (10%) estaban motivadas por casos puntuales, para un total de 194 pacientes involucrados. La vía de administración más asociada fue la parenteral en 16 investigaciones y la oral solo en 4. Estos elementos indican un adecuado nivel de intervención del CECMED, en los acontecimientos que tienen un mayor riesgo para la Salud Pública.

Los acontecimientos adversos fueron clasificados de acuerdo con su grado de evitabilidad como se expresa en la Fig. 4. Se observa que 16 (80 %) investigaciones estuvieron asociadas a acontecimientos adversos prevenibles y solo 4 (20%) a no prevenibles, o sea, reacciones adversas a medicamentos que no son evitables y están descritas en la literatura.

Se puse de manifiesto la participación del CECMED en las investigaciones de acontecimientos adversos en los que se presentaron factores multicausales como la ocurrencia de prácticas inadecuadas relacionadas con la fabricación, distribución, almacenamiento, utilización e incumplimientos en las especificaciones de calidad de los medicamentos.

La distribución por grado de severidad de los 194 acontecimientos adversos que se presentaron se refleja en la Fig. 5. Fueron 6 los casos fatales, 21 graves, 49 moderados y 118 leves, de ellos 190 a nivel sistémico y 4 de tipo local.

En cuanto a los medicamentos asociados a las investigaciones, se constató que en 10 de ellas (50%), los productos eran de producción nacional y una proporción igual, de productos importados. Los medicamentos más implicados han sido los antibióticos, anestésicos y analgésicos. Se pudo constatar que en 12 investigaciones (60%), los medicamentos no disponían de registro sanitario u otra forma de autorización, lo que motivó la adopción de medidas por parte del CECMED y el Ministerio de Salud Pública, para garantizar que los productos que se importan y producen dispongan de la debida autorización sanitaria.

La distribución de medidas adoptadas como consecuencia de las investigaciones estuvo caracterizada por la retirada y destrucción de 7 lotes de medicamentos, 2 lotes liberados y la elaboración de 5 Comunicaciones de Riesgos dirigidas a profesionales y 2 Cartas de Advertencias dirigidas a la industria con el objetivo de prevenir riesgos a la salud pública.

Conclusiones

- El CECMED ha trabajado activamente dando cumplimiento a las pautas establecidas en la Política Farmacéutica Nacional con el objetivo de implementar y fortalecer el Sistema de Vigilancia Postcomercialización Nacional mediante la investigación de acontecimientos adversos a los medicamentos y la adopción de medidas que previenen riesgos para la salud de la población.
- Se caracterizó el comportamiento de las investigaciones de acontecimientos adversos a medicamentos, y se observó un mayor número de investigaciones y casos en la provincia de Ciudad de la Habana, con 10 investigaciones y 127 pacientes afectados. De las 20 investigaciones 18 habían sido motivadas por series de casos y la vía de administración más utilizada fue la parenteral.
- Se pudo constatar que en 16 investigaciones se pusieron de manifiesto acontecimientos adversos evitables.

Referencias Bibliográficas

48. Otero MJ, Martín R, Robles MD, Codina C. Errores de Medicación. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E, editores. Farmacia Hospitalaria. 3ª ed., Madrid SCM, S.L. (Doyma), 2002. Tomo I; p. 713-747.
49. Narey B. Calidad de la atención de salud. Error médico y seguridad del paciente. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". Rev. Cubana Salud Pública 2005 (v.31) n.3.
50. Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en

funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Sweden; 2001.

51. Resolución Ministerial No. 170 "Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos y Diagnosticadores". MINSAP, Cuba, 4 de octubre de 2000. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Pages/Reg_DispGen.htm
52. Uppsala Monitoring Centre. Pharmacovigilance in Drug Regulation. Chapter 4 - Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products; 2002.

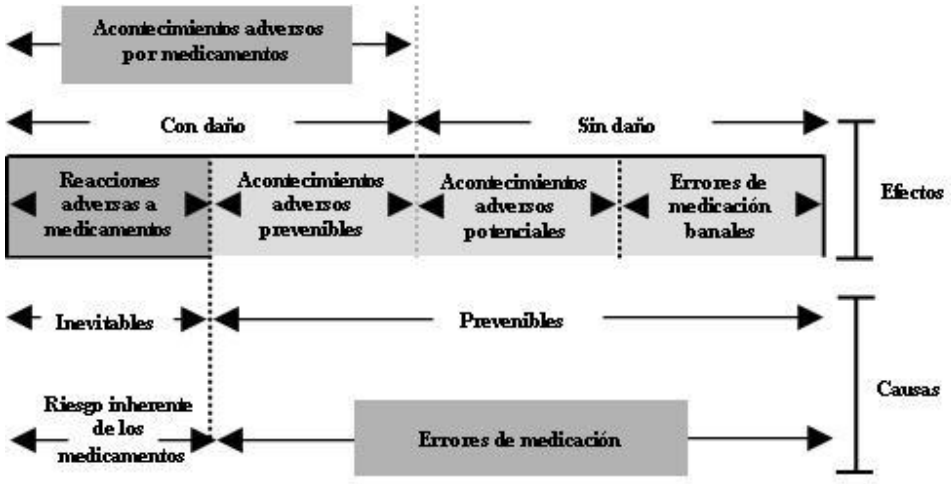


Fig. 1. Relación entre accidentes con medicamentos, acontecimientos adversos por medicamentos (AAM), reacciones adversas a medicamentos (RAM) y errores de medicación (EM).

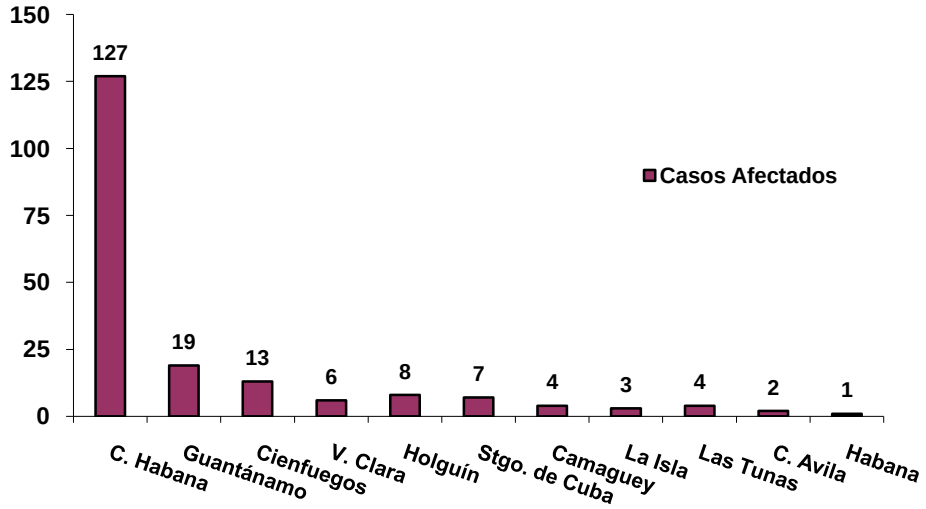


Fig. 2. Distribución de los casos afectados según provincias en las investigaciones realizadas por el CECMED.

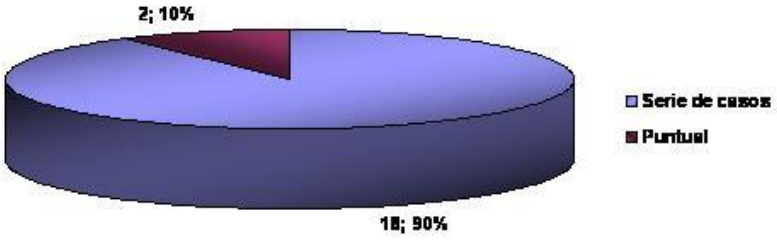


Fig. 3. Distribución de los acontecimientos adversos por tipo de asociación.

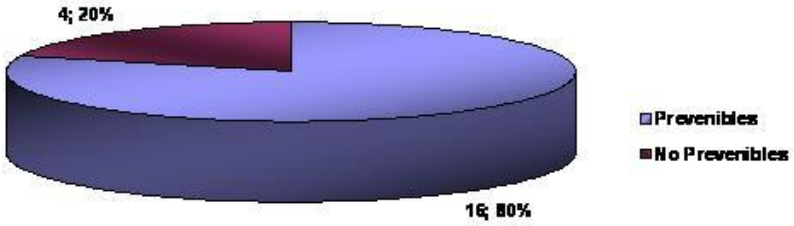


Fig. 4. Distribución de los acontecimientos adversos de acuerdo al grado de evitabilidad.

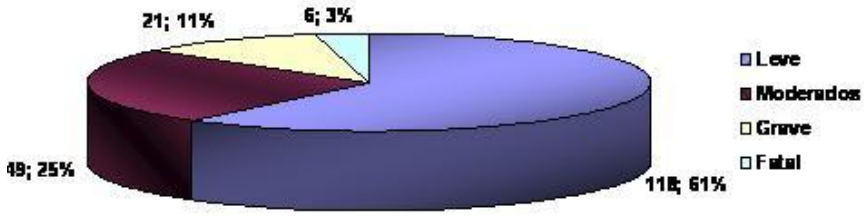


Fig. 5. Distribución de los acontecimientos adversos por grado de severidad.

Trabajo experimental

ESTANDARIZACIÓN DEL ENSAYO DE POTENCIA, IDENTIDAD Y TERMOESTABILIDAD DE LA VACUNA ANTIAMARÍLICA EN EL LABORATORIO DE CONTROL BIOLÓGICO DEL CECMED

Mabel García Rodríguez, Ivette Abreu Nicot, Ana Lara Sterling, Orlando Rodríguez Fernández, Deneb García Martínez, Albencis del Valle Rodríguez

Laboratorio de Control Biológico, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

Resumen

Para la prevención y control de la fiebre amarilla, en Cuba se importan cada año lotes de la vacuna antiamarílica. Como parte de la implementación de los métodos de ensayo para el control de la calidad de la vacuna, en este trabajo se presentan los resultados obtenidos en la estandarización del ensayo de potencia, identidad y termoestabilidad de un lote de vacuna antiamarilica mediante la evaluación de los parámetros de exactitud, repetibilidad y precisión. Se realizaron un total de 21 ensayos, en los cuales se cumplieron todos los criterios de aceptación, con lo que se obtuvieron valores de potencia aceptados según los requerimientos de la Organización Mundial de la Salud para este producto. Para el Aseguramiento de la Calidad de los resultados se realizaron los controles de esterilidad a los medios de cultivo y soluciones y las pruebas de viabilidad y conteo celular a las suspensiones; en todos los casos se cumplieron las especificaciones de calidad establecidas. Se realizó la evaluación de la competencia analítica por dos métodos, con lo que se evidenciaron las habilidades técnicas de los analistas y el adecuado desempeño del ensayo. Se elaboró el gráfico de control para la vacuna de referencia, que demostró la validez de cada ensayo y la consistencia del material.

Palabras Claves: Estandarización, ensayo, potencia, identidad, termoestabilidad.

Introducción

La fiebre amarilla (FA) es una enfermedad viral transmisible, prevenible y curable. Esta enfermedad es causada por el virus de la FA, que pertenece al género Flavivirus.

Es una enfermedad infecciosa aguda, de rápida evolución y de gravedad variable, independientemente de su inmunidad. Los más afectados por la FA son los humanos y los monos. Se transmite por el mosquito Aedes aegypti y por mosquitos selváticos del género Haemagogus, aunque se puede producir de un primate enfermo (mono) a un individuo sano [1] [2].

La infección de FA en el hombre varía desde una manifestación clínicamente inaparente (los casos más leves presentan un cuadro clínico indefinido) hasta una enfermedad grave con desenlace fatal.

El período de incubación es corto, generalmente de tres a seis días [3]. Una vez adquirida la enfermedad, no existe tratamiento específico. Se deben controlar los síntomas y mantener las funciones de los órganos vitales, así como los volúmenes de líquidos y la concentración de electrolitos corporales [2-5].

Para el control y prevención de la enfermedad se utiliza la vacuna antiamarílica, que es una vacuna viva atenuada, termoestable y liofilizada de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de Salud (OMS). La vacuna se obtiene por multiplicación del virus de la FA, cepa 17D, multiplicada en embriones de pollo exentos de Leucosis Aviar. Durante décadas han sido inmunizadas más de 300 millones de personas con un alto registro de seguridad, tolerancia y eficacia [3]. La vacuna desarrolla rápidamente inmunidad de larga vida después de una simple dosis. Puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas y ganmaglobulinas. Es la única vacuna que está sujeta a regulaciones relacionadas con su distribución. Por ser relativamente termolábil y precisa, debe ser adecuadamente almacenada y suministrada dentro del tiempo específico después de su reconstitución [4-5].

La vacunación es recomendada para personas mayores de 9 años de edad que viajen o vivan en áreas donde ocurren infecciones frecuentes (parte de Sudamérica y Africa); también para el personal de laboratorio que pudiera estar expuesto al virus infeccioso de la FA. Los niños menores de cuatro meses de edad no deben recibir la vacuna porque corren el riesgo de desarrollar encefalitis [3].

Para la liberación de cada lote por parte de la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) se tiene en cuenta la revisión de la documentación presentada por los fabricantes del producto, que incluye: el protocolo de liberación de la autoridad reguladora del país que exporta la vacuna, el expediente del lote y los certificados de análisis del fabricante, lo que permite su comparación con los requerimientos internacionales para este tipo de producto. De esta forma se emite el certificado de liberación de cada lote si el mismo cumple con las especificaciones aprobadas por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) como centro regulador [6] y si satisface además las Pautas para los Servicios Nacionales de Control sobre garantías de la calidad de los productos biológicos [7]. Además de realizar el examen crítico del protocolo resumido de producción y control, es de gran utilidad realizar ensayos biológicos que permitan determinar los valores de potencia, identidad y termoestabilidad una vez que se recibe la vacuna en el país [6].

Como la producción de esta vacuna no se realiza en Cuba, el proceso de elaboración de la misma no tiene incluida la inspección farmacéutica estatal. La única forma de garantizar sus estándares de calidad, además de la revisión de la documentación presentada por el fabricante, es la realización de ensayos de laboratorio.

Por otra parte, la introducción de técnicas para el control biológico de las vacunas en los Laboratorios Nacionales de Control responde a las actividades de perfeccionamiento de una ARM competente, según establece la OMS [9].

En el caso de la vacuna antiamarílica, se realiza en ensayo de potencia e identidad que permite determinar los títulos de la vacuna para comprobar si cumplen con las especificaciones de calidad referidas por la OMS para este tipo de producto [8-10].

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente el objetivo general de este trabajo es estandarizar el ensayo de potencia, identidad y termoestabilidad de la vacuna antiamarílica por el método de plaqueo en cultivo de células susceptibles para la liberación de lotes por pruebas de laboratorio. Los objetivos específicos se relacionan a continuación:

Identificar y elaborar toda la documentación específica para la realización del ensayo.

Realizar la evaluación cualitativa de la ejecución del método, que incluye los controles de calidad a los suministros de medios de cultivo, soluciones y suspensiones celulares.

Realizar la evaluación de la competencia analítica del ensayo de potencia, identidad y termoestabilidad.

Chequear la vacuna de referencia internacional y comprobar que cumple con las especificaciones de calidad establecidas.

Evaluar los parámetros de exactitud, repetibilidad, precisión y rango de diluciones para el ensayo.

Materiales y Métodos

I. Revisión bibliográfica

Se realizó una extensa revisión bibliográfica para conocer el estado del arte sobre este ensayo, los reactivos, medios y líneas celulares que podían ser empleadas para la realización del mismo. Para ello se consultó toda la documentación reguladora internacional que comprendía, la revisión de las Normas de fabricación y control de la vacuna de la FA, la Serie de Informes Técnicos y el Manual de Métodos de Laboratorio de la OMS, entre otros [8-13].

II. Elaboración de la documentación relacionada con el ensayo

Posteriormente se elaboró toda la documentación relacionada con el ensayo. Se identificaron, se elaboraron y modificaron, en el caso necesario, los procedimientos normalizados de operación (PNO) y sus registros correspondientes, como documentos guías para la realización de la prueba y que contienen los datos primarios de cada ensayo. En estos documentos, además de los pasos a seguir, quedaron definidos aspectos relevantes, tales como: el rango de diluciones para cada vacuna y para el contenido total, la selección del método estadístico para el cálculo del título viral, los criterios de aceptación y los límites de aprobación del ensayo.

III. Evaluación cualitativa del ensayo. Control de los suministros del ensayo

Se evaluaron por separado todos los componentes del ensayo que incluían los medios de cultivo, soluciones y suspensiones celulares.

Se empleó como medio de cultivo para el ensayo medio cultivo MEMane (aminoácidos no esenciales) que presenta como composición: sales inorgánicas, glutamina, D - glucógeno 100 00 mg/mL, rojo fenol 10 mg/mL, vitaminas, y suero bovino fetal (SBF).

El suero fetal bovino se trabajó a tres concentraciones diferentes: 2%, para preparar las diluciones de las vacunas y

5% para garantizar el crecimiento de la monocapa celular, y se empleó al 10% para la preparación de la carboxymetilcelulosa; como antibióticos se utilizaron la penicilina 200UI y streptomicina 100µg/mL; fungizone 0,5µg/mL, para la preparación de la carboxymetilcelulosa, el bicarbonato de sodio se utilizó al 0,13% para justar pH, una vez preparada la solución de carboxymetilcelulosa, la carboxymetilce-lulosa se trabajó a la concentración del 3%, para ello fue necesario emplear MEM 2X, STF al 10%, antibióticos, glutamina, y bicarbonato para ajustar el pH. Posteriormente se mide el pH, que debe estar en el intervalo 7,2-7,4 [9].

Para garantizar el control de la calidad de estos suministros se realizaron ensayos de esterilidad para los medios de cultivo y soluciones, lo cual garantiza que los mismos se encuentren libres de contaminantes o gérmenes microbianos [14].

La prueba de esterilidad se realizó inoculando 10 mL de cada uno de los medios empleados en el ensayo en frascos, los que fueron incubados durante 7 días a 37º C, y cuya observación visual se realizó diariamente. El medio de cultivo que al final del período de observación se mantuvo transparente (Estéril) fue el que se utilizó en el ensayo; aquel que mostrara alguna turbidez u opacidad (Contaminado) fue desechado [14].

Como línea celular se empleó la línea Vero, que es una (línea celular derivada de riñón de mono verde africano adulto normal Cercopithecus aetiops) ATCC. Para garantizar que las células se encuentraran en óptimas condiciones y a la concentración adecuada para el ensayo se realizaron los ensayos de viabilidad y conteo celular [13-14].

Para determinar la viabilidad, las células se incubaron en medio MEM 5 % SBF, durante 7 días a 37º C, y se realizó la observación diaria del mismo en el microscopio invertido. Si al final del período de observación resulta una monocapa confluente, uniforme y con estructura celular definida se puede afirmar que las células son viables. Si por el contrario la monocapa es no confluente, no uniforme, existe daño o pérdida de la arquitectura celular, las células no son viables y se desechan. El conteo celular se realizó utilizando la cámara de Neubauer, ajustando la concentración a 200 000 cél/mL [14].

IV. Evaluación de la competencia

La evaluación de la competencia se realizó de acuerdo con el procedimiento para la determinación de la competencia del personal y mediante dos métodos descritos por la OMS: Método I (evaluación de las habilidades técnicas) y método III (determinación de la variabilidad interanalistas) [15].

Para el método I se seleccionó el lote de vacuna de FA. Para demostrar las habilidades del analista se evaluaron los siguientes criterios de competencia: cumplimiento durante el desarrollo del ensayo de las normas para garantizar la esterilidad y en la lectura final: obtención de monocapa saludable y efecto con las unidades formadoras de placa (UFP) claramente definida. Por otra parte, se verificó que el título de la vacuna ensayada estuviera dentro de los límites aceptados.

Para la evaluación por el método III se seleccionó el lote de FA y se entregó a dos

analistas para ensayar el mismo día. Se desarrolló el método en paralelo por el analista a evaluar y al analista de mayor experiencia en el ensayo. Los criterios de aceptación del ensayo deben cumplirse en todos los casos.

V. Elaboración del gráfico de control para el material de referencia

Se evaluó la vacuna de referencia para determinar si cumple con las especificaciones de calidad establecidas.

Para utilizar el patrón de referencia se diseñaron los gráficos de control de elementos de acuerdo con el procedimiento descrito por Finney. Se utilizó el Programa MINITAB 14 para calcular los valores de la media, desviación típica, límites de control superior e inferior (± 3 desviaciones estándar) y límites de alerta (± 2 desviaciones típicas). En el gráfico se indicó la media y los límites de control y especificación. Se plotearon los valores de la variable a controlar (eje de ordenadas) y el número consecutivo de los ensayos (eje de las abscisas).

Para que el gráfico de control quede establecido y la característica evaluada (valores de potencia) se encuentre bajo control no deben producirse en este caso (10 valores consecutivos) ninguno de los eventos siguientes: Fuera de los límites de control (1 o más puntos) y fuera de los límites de alerta (2 puntos consecutivos). Zona de ± 2 sigma (4 puntos sucesivos), por encima o por debajo de la línea central (9 puntos sucesivos) y creciendo o decreciendo (6 puntos sucesivos) a ambos lados de la línea central sin ninguno en la zona de 1 sigma, (8 puntos sucesivos) [19-20].

VI. Estandarización del ensayo de potencia, identidad y termoestabilidad de la vacuna antiamarilica

Para el control de calidad del lote de vacuna antiamarilica se realizó el ensayo de potencia, identidad y termoestabilidad, según describe la OMS y otras bibliografías. En este ensayo la potencia de la vacuna contra la fiebre amarilla, fue determinada por un ensayo de microtitulación en placas de 24 pozos, con el fin de determinar la concentración de partículas virales en la vacuna antiamarílica por el método de plaqueamiento en cultivo de células Vero ATCC, basado en la siguiente hipótesis. Si un cultivo celular fuera infectado por una partícula única, la infección se propagaría de una célula infectada a las células vecinas, formando una zona de destrucción denominada placa [7-9] [17].

Procedimiento de ensayo

Se sembró en las placas de 24 pozos 0,5mL de suspensión de células Vero para formar la monocapa y se dejaron a temperatura ambiente en contacto con la superfice por 1 hora; pasado el tiempo son inoculadas con diluciones seriadas de la vacuna e incubadas a 37°C en atmósfera de CO_2, por 48 horas, posteriormente se inocula 0,5 mL de carboxymetilcelulosa para luego ser incubadas por 7 días a 37°C en atmosfera de $CO_{2;,}$ al finalizar el período de incubación las placas son lavadas y teñidas con Naftol Blue Black y se procede a contar las UFP del virus. Se tomarán en cuenta aquellas diluciones que contengan entre el 1-30 UFP de virus por pozo.

Para que el ensayo sea válido se deben cumplir con los siguientes criterios [9] [17].

Criterios de validez del ensayo:

- Las monocapas celulares fuesen confluentes y definidas al 7mo día en los controles celulares.
- Las unidades formadoras de placa del virus fueran decrecientes frente a diluciones crecientes de la vacuna.
- La vacuna de referencia debe dar un resultado de potencia que se encuentre dentro de los límites establecidos en el certificado correspondiente

Límites de aprobación de las muestras:

- La potencia calculada para cada muestra debe ser mayor o igual a la potencia por dosis emitida por el productor.
- En relación con la potencia de la vacuna de termoestabilidad se adoptó como criterio que el título de la vacuna incubada a 37°C por 14 días, no podía perder más de 1 $\log_{10}$ $DICC_{50}$ en relación con el título de la vacuna conservada en condiciones adecuadas de temperatura.

Parámetros de la estandarización

Para la estandarización de este ensayo se utilizó como base lo que se describe en el protocolo de Estandarización No 12. Potencia, identidad y termoestabilidad de la vacuna antiamarílica. Teniendo en cuenta que los ensayos de potencia serán utilizados como ensayos de identificación y empleando como guía la recomendaciones de la OMS y otras referencias bibliográficas, se decidió evaluar los parámetros de exactitud, presición intermedia y repetibilidad.

Rango

Se evalua el rango de diluciones de trabajo, descrito en las monografías revisadas. Se determinó el intervalo lineal con precisión, donde el coeficiente de varición debe cumplir el criterio CV< 50 %.

Exactitud

Exactitud: Se evaluó el material de referencia regional. Para esto se realizarán 15 ensayos independientes.

Criterio de aceptación: Los valores obtenidos deben estar dentro de los límites de aceptación reportados en el certificado del Material de Referencia.

Precisión intermedia

Para evaluar la repetibilidad se realizaron 10 réplicas de las 3 diluciones de trabajo (1/160, 1/640 y 1/2560), para esto se empleó el material de referencia, y se realizó en el mismo ensayo de forma independiente.

Criterio de aceptación: CV< 50 % para cada dilución.

Para determinar la precisión intermedia entre analistas y entre días: Se evaluó un lote de vacuna en 3 días independientes y por dos analistas. Los resultados deben tener un coeficiente de variación CV< 50%.

Resultados y Discusión

Durante la revisión bibliográfica, se seleccionaron los documentos que sirvieron como base para definir la metodología a seguir en la realización del ensayo. A partir de lo descrito en el Manual de la OMS, se realizaron ajustes en protocolo de ensayo para adecuarlo a las condiciones del laboratorio. Se efectuaron variaciones del medio de cultivo, que se utilizó en las diluciones de la vacuna, en el mantenimiento de las células y en el colorante que se utilizó para teñir las placas antes de la lectura.

Documentación del ensayo analítico

Se elaboró toda la documentación relacionada con el ensayo.

Se identificaron, elaboraron y modificaron en el caso necesario los procedimientos normalizados de operación y sus registros correspondientes, como documentos guías para la realización de la prueba y que contienen los datos primarios de cada ensayo. En estos documentos, además de los pasos a seguir quedaron definidos aspectos relevantes tales como: el rango de diluciones para cada vacuna y para el contenido total, la selección del método estadístico para el cálculo del título viral, los criterios de aceptación y los límites de aprobación del ensayo.

Se diseñó y elaboró el protocolo de estandarización para la vacuna, donde se reflejaron los parámetros a tener en cuenta durante la estandarización, así como los criterios de aceptación y límites de aprobación para la vacuna a analizar.

Controles de calidad de los suministros del ensayo

Para realizar el control del medio de cultivo se evaluaron 8 frascos de medio MEM con aminoácidos no esenciales y concentraciones de STF de 5% (2 frascos), y 2% (6 frascos). En todos los casos se cumplió con el requisito de calidad establecido, ya que al 7mo día de observación el medio presentaba aspecto transparente [9] [14].

Para controlar el servicio de suspensiones celulares se realizaron los ensayos de viabilidad celular y de conteo de las células. Se evaluaron 6 cuadrados de células Vero y se observó en todos los casos la monocapa confluente, uniforme, sin daño o pérdida de la arquitectura celular, que cumple con las especificaciones establecidas en el ensayo de viabilidad de las células.

En el conteo celular se obtuvieron como resultado 200 000 cél/mL; este valor se encuentra en el rango establecido para el ensayo [9] [14].

Evaluación de la competencia

En la Tabla 1 se muestran los resultados de la evaluación de la competencia mediante el método I, para determinar las habilidades técnicas del analista.

Como las habilidades técnicas mostradas cumplen con los criterios de competencia se consideró la evaluación satisfactoria.

En la Tabla 2 se observan los resultados de la evaluación por el método III, para determinar la variabilidad interanalista.

Se cumplió el criterio de competencia para este lote de vacuna de fiebre amarilla, por lo cual se consideró la evaluación como satisfactoria.

Como puede apreciarse, en las dos evaluaciones realizadas los analistas evaluados obtuvieron resultados satisfactorios. En todos los casos se demostró que el personal es competente no sólo para evaluar muestras de esta vacuna en el laboratorio, sino también para capacitar a otros especialistas en el ensayo.

La evaluación de la competencia analítica posibilita no sólo evaluar el desempeño del analista sino también el desempeño del ensayo [15].

Estandarización del ensayo de potencia, identidad y termoestabilidad de la vacuna antiamarilica

A continuación se muestran los resultados obtenidos en la estandarización del ensayo de potencia, identidad y termoestabilidad de la vacuna antiamarílica. Para ello se empleó el programa estadístico Minitab 14.

En todos los casos se cumplieron lo criterios de validez del ensayo, ya que al realizar la lectura final al microscopio se observó que el control celular presentó una monocapa bien definida y uniforme. Además se obtuvo un ECP decreciente en la medida que la dilución de la vacuna fue mayor y los pocillos incluían el 0 y 100% de ECP, por lo que se consideró la prueba válida [17].

Parámetros de la estandarización

En la Tabla 3 se muestran los valores obtenidos en la determinación del rango donde fueron inoculadas 3 diluciones de trabajo (1/160, 1/640 y 1/2560), de las cuales se obtuvieron resultados reproducibles con precisión aceptada para 1/160 y 1/640 con un CV de 32,27 y 46,08 respectivamente.

Para la dilución 1/2560 se obtuvo un CV > 50 %, por lo tanto, los resultados de esta dilución no fueron empleados para el cálculo del resultado analítico.

En la Tabla 4 se pueden observar los valores obtenidos para determinar la repetibilidad, donde se realizaron para este estudio 10 réplicas de las diluciones de trabajo, para los cuales se obtuvieron los siguientes CV 32,27 (1/160) y 46,08 (1/640).

En la Tabla 5 se muestran los valores obtenidos en la determinación de la precisión entre días, donde se evaluó un lote de vacuna por un mismo analista en 3 días diferentes y se obtuvo un CV entre días de 0,69%.

En la Tabla 6 se muestran los valores obtenidos en la determinación de la precisión intermedia entre analistas, donde se evaluó un lote de vacuna por 2 analistas en 3 ensayos independientes. El CV entre analistas fue 0,82 a 0,98 %.

En la Tabla 7 se muestras los resultados obtenidos en la determinación de la exactitud; para este estudio se ensayó la vacuna de referencia en 17 ensayos independientes por duplicado. En todos los casos los valores de potencia obtenidos estuvieron dentro del rango establecido por el productor, lo que demuestra que el método es exacto.

Elaboración del gráfico de control para el material de referencia

En la Fig. 1 aparece el gráfico de control para la vacuna de referencia, donde se demuestra que no se produjeron ninguno de los eventos que indican que el proceso se encuentra fuera de control estadístico. En cada gráfico de control los valores obtenidos en los (17) ensayos analizados cumplieron con los criterios para la aceptación de los estadígrafos (media, desviación estándar, límites de alerta y límites de control) [20].

Por otra parte, la OMS recomienda el uso de materiales de referencia de trabajo, nacionales y / o regionales, los cuales deben ser comparados con los internacionlales, lo cual no encarece y hace más factible la actividad de control.

Todos los valores de potencia calculados no presentaron variaciones mayores de 0.5 log con respecto a lo establecido por el fabricante. La utilización de este material de referencia permitió garantizar la validez de todos los ensayos.

Referencias Bibliográficas

53. Monath TP.Yellow fever virus. En:Webster, RG, Granoff A, editores.Encyclopedia of Virology Volumen 3, Academic press 1994. P 1606-12.
54. Clavijo A. El Control Sanitario Internacional y algunas enfermedades exóticas para Cuba. Ciudad de la habana, 1982.
55. Monat TP. Yellow fever. En. Plotkin SA, Mortimer EA, Oreastein W, editores. Vaccines 3rd Ed.Philadelfhia: WB Sounders. Inpress 1998.
56. WHO, Yelow fever vaccinating centres for international travel.Geneva: The Oraganization, 1991.
57. Who. International Heat.Regulations (1969) 3rd annotated ed. Geneva: The Organization, 1983.
58. Regulación 16-2000 ¨Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricaciòn de Productos Farmacéuticos¨. CECMED, 2000.
59. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. In WHO Expert Committee on Biological Standarization. Forty-second Report. Geneva. WHO, 1992, Annex 2 (WHO Technical Report Series).
60. Protocolo Venezuela potencia in vitro de la vacuna atenuada de fiebre amarilla.
61. Manual of Laboratory Methods for Potency testing of vaccines used in the WHO Expanded Programme on immunization, WHO/VSQ/97.04.
62. World Health Organization. Technical Report Series, no 840, 1994.
63. Alvarez, M., Rodriguez-Roche, R., Bernardo, L., Morier, L., Guzman, G. 2005. Improved Dengue Virus Plaque Formation on BHK21 and LLCMK2 Cells: Evaluation of Some Factors. Dengue Bulletin 29, 1-9.
64. Morens DM, Halstead SB, Repik PM, Putvatana R, Raybourne N. Simplified plaque reduction neutralization assay for dengue viruses by semimicro methods in BHK-21 cells: comparison of the BHK suspension test with standard plaque reduction neutralization. J Clin Microbiol 1985;22(2):250-4.
65. Jacqueline Fournier-Caruana, Bertrand Poirier, Fabienne Garnier and Florence Fuchs. In Vitro Potency Assay For Yellow Fever Vaccines : Biologicals (2000) 28,33-40 Comparison of three Vero Cell Lines Sources.
66. PNO 12.053: Procedimiento para la solicitud y el control del servicio de medios de cultivo, soluciones y suspensiones celulares suministradas por los laboratorios del IPK.
67. PNO 12.088 Procedimiento para la determinación de la competencia del personal.
68. PNO 12.089 Procedimiento para la validación de ensayos biológicos en el laboratorio de Control de la Calidad I.
69. PNO 12.119: Procedimiento para la determinación de la potencia, identidad y termo estabilidad de la vacuna antiamarílica.
70. Catalogo GIBCO BRL, 071-01100ª.
71. Finney DJ. Control charts. In Statistical Method in Biological assay. 1964. London UK: Charles Limited: 161-162.
72. PNO 12.115. Diseño e interpretación de gráficos de control.

Tabla 1. Resultados de la evaluación por el método I.

Criterio de competencia	Resultado	Evaluación
Técnica aséptica	Sí	Satisfactoria
Monocapa saludable	Sí	Satisfactoria
UFP claramente definidas	Sí	Satisfactoria
Título de vacuna ensayada*	Dilución 1/640	4.46
	Dilución 1/640	4.34
	Dilución 1/640	4.35

* Los títulos son expresados en unidades formadoras de placa (UFP/ml)

Tabla 2. Resultados de la evaluación por el método III.

Número de lote	Dilución	Títulos Analista 1	Títulos Analista 2	Resultados
	1/640	4.20	4.46	Satisfactoria ≥3,3UFP/0.5mL
	1/640	4.44	4.34	Satisfactoria ≥3,3UFP/0.5mL
	1/640	4.37	4.35	Satisfactoria ≥3,3UFP/0.5mL

* Los títulos son expresados en UFP/mL

Tabla 3. Conteo de unidades formadoras de placas (UFP) por dilución de trabajo (rango de diluciones).

Dilución	UFP	Dilución	UFP	Dilución	UFP
1/160	5	1/640	2	1/2560	0
1/160	7	1/640	2	1/2560	1
1/160	3	1/640	3	1/2560	0
1/160	7	1/640	2	1/2560	0
1/160	7	1/640	2	1/2560	1
1/160	4	1/640	2	1/2560	0
1/160	8	1/640	3	1/2560	1
1/160	9	1/640	1	1/2560	1
1/160	9	1/640	2	1/2560	0
1/160	5	1/640	0	1/2560	0

Dilución	Media	Desviación	Coeficiente de Variación	Mínimo	Máximo
1/160	6,40	2,066	32,27	3,00	9,00
1/2560	0,40	0,516	129,10	0,00	1,00
1/640	1,90	0,876	46,08	0,00	3,00

Tabla 4. Valores de UFP para las diluciones 1/160 y 1/640 (10 réplicas). Repetibilidad.

UFP	Dilución	UFP
5	1/640	2
7	1/640	2
3	1/640	3
7	1/640	2
7	1/640	2
4	1/640	2
8	1/640	3
9	1/640	1
9	1/640	2
5	1/640	0

Dilución	Media	Desviación Estándar	Coeficiente de Variación	Mínimo	Máximo
1/160	6,40	2,06	32,27	3,00	9,00
1/640	1,90	0,87	46,08	0,00	3,00

Tabla 5. Valores de potencia para el lote de FA (variación entre días).

Fecha	Réplica	Potencia	Día	Media por día
2007-03-21	1	4,20	2007-03-21	4,33
2007-03-21	2	4,46	2007-04-04	4,39
2007-04-04	1	4,44	2007-04-11	4,36
2007-04-04	2	4,34		
2007-04-11	1	4,37		
2007-04-11	2	4,35		

Media	Rango	Desviación Estándar	Coeficiente de Variación	Mínimo	Máximo
4,36	0,06	0,03	0,69	4,33	4,39

Tabla 6. Valores de potencia para el lote de FA (variación entre analistas).

Fecha	Analista	Resultado
2007-03-21	1	4,33
2007-03-21	2	4,28
2007-04-04	1	4,35
2007-04-04	2	4,39
2007-04-11	1	4,30
2007-04-11	2	4,36

Ensayo	Media	Desviación estándar	Varianza	Coeficiente de Variación
1	4,30	0,03	0,00	0,82
2	4,37	0,02	0,00	0,65
3	4,33	0,04	0,00	0,98

Tabla 7. Datos primarios de fiebre amarilla (exactitud).

Resultados		Límites	Potencia	Media	Desviación estándar
4,342	4,350	Inferior	4,34	4,4335	0,1174
4,342	4,357	Superior	5,35		
4,471	4,465				
4,470	4,342				
4,742	4,341				
4,470	4,421				
4,342	4,685				
4,400	4,421				
4,408					

Resultados del patrón

Variable	Media	Desviación estándar
Resultados	4,4335	0,1174

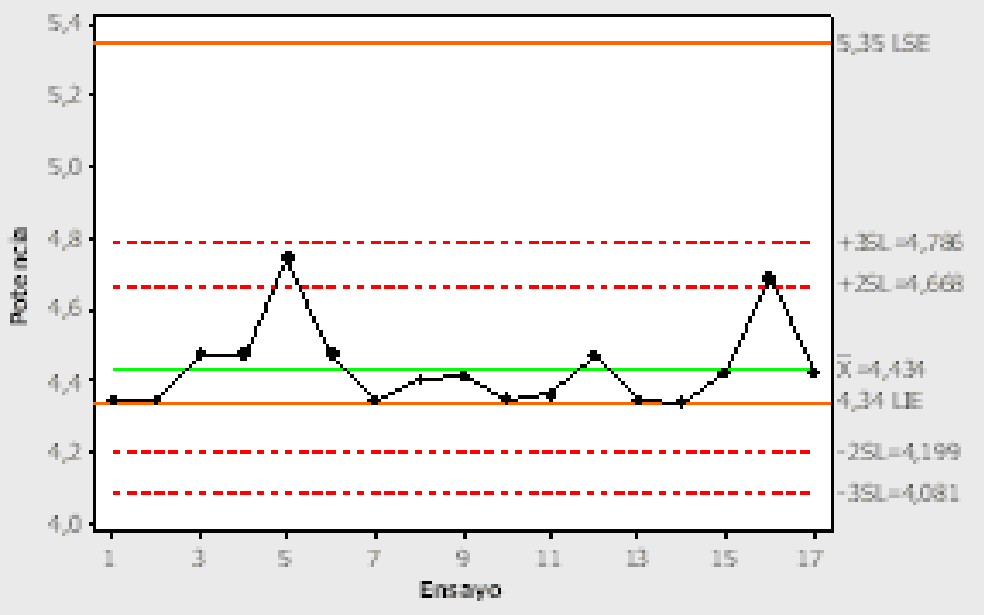


Fig. 1. Gráfico de control para la vacuna de referencia.

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE TABLETAS DE DIAZEPAM 5 mg

Maydelin Blanco Rodríguez, Yamila Alonso Ferrer, Nayelis Gato Peralta, Eduardo López Aguilera, Graciela Pérez Ramos

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

El Diazepam es un medicamento producido por la Industria Química Farmacéutica cubana, pertenece al grupo de las benzodiazepinas y está indicado para el tratamiento de la ansiedad, insomnio, crisis convulsivas y estado epiléptico. En el presente trabajo se modifica el método espectrofotométrico establecido en la Farmacopea Británica para la cuantificación del principio activo en tabletas de Diazepam 5 mg, que establece como solvente de trabajo metanol, el cual fue sustituido por etanol fino clase A, que es mucho mas económico que el metanol. El máximo de absorción en etanol es a 284 nm, al igual que en metanol; además, se demuestra que el método es capaz de detectar cambios de estabilidad en muestras degradadas de Diazepam en la solución de trabajo. En la validación se evaluaron los parámetros de Exactitud, Linealidad, Especificidad, Precisión, Rango y Robustez, con lo que se demostró la fiabilidad del procedimiento analítico modificado, lo cual permitió su adopción como método de Control de la Calidad en el Laboratorio de Control Físico Químico del CECMED.

Palabras claves: diazepam, ensayo espectrofotométrico.

Introducción

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) tiene como tarea fundamental la de verificar y asegurar la calidad de los medicamentos para el uso humano, los cuales deben cumplir con las exigencias legales establecidas. La validación de los métodos es un requisito imprescindible para el cumplimiento de las Buenas Practicas de Laboratorio, las cuales están establecidas por Agencias Regulatorias y por Comisiones de Farmacopeas para el Registro de Medicamentos [1].

El Diazepam 5 mg tabletas es un medicamento producido por la Industria Química Farmacéutica cubana, pertenece al grupo de las benzodiazepinas y está indicado para el tratamiento de la ansiedad, insomnio, crisis convulsivas y estado epiléptico [2]. Este producto aparece en las Farmacopeas mas importantes [3, 4]. En particular, en la Farmacopea Británica (BP2000) [3], se establece un método espectrofotométrico para la cuantificaron del principio activo Diazepam, utilizando como solvente de trabajo el Metanol, el cual tiene un altoprecio en el mercado internacional.

De acuerdo con esto, los objetivos del presente trabajo fueron:

13. Modificar el método espectrofotométrico para la cuantificación del principio activo Diazepam mediante la sustitución del metanol por el etanol fino clase B.
14. Validar el método modificado según el comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la serie de informes técnicos No 943 e International Harmonization of Conference (ICH).

Materiales y métodos

Para la modificación del método se emplearon los siguientes materiales y equipos:

Material de Referencia

Diazepam, lote: 05042 CIDEM, Materia Prima Diazepam MS 010609002.

Placebos: Excipientes

Estearato de magnesio	GI 010511017
Almidón de maíz	GI 010412123
Gelatina	GI 010502062
Croscarmelosa sódica	GI 010602162
Talco	GI 010410058
Lactosa monohidratada	GI 20602177

Reactivos

Agua destilada

Metanol MERCK, Etanol fino clase A, Acido Sulfúrico conc. MERCK

Solución de ácido sulfúrico en etanol al 0.5 %

Utensilios

Papel de filtro Whatman (Ø=125mm), Espátula, Embudo, Cubeta de cuarzo 1cm de paso óptico

Medio de medición

Pipetas volumétricas de 2mL, Pipeta graduada de 1mL., Matraz aforado 10, 50, 100 mL

Equipos

Espectrofotómetro UV-Vis. ULTROSEPC 3000, Pharmacia Biotech

Balanza Analítica SARTORIUS (Vd 0.1). Centrífuga CENTAUR 2,

Baño Ultrasónico SAKURA

Estudio de la estabilidad del principio activo en la solución de etanol fino clase A

En la etapa de desarrollo del método analítico se consideró necesario investigar la robustez del método, por lo que se realizó el estudio de la estabilidad del principio activo en la solución de trabajo. Se preparó una solución de estándar de referencia de Diazepam a 10 µcg/mL en el solvente de trabajo y se determinó la absorbancia a 284 durante 24 horas [5,6].

Degradación del principio activo Diazepam a la luz solar

Se preparó una solución de Diazepam de 250 µcg/mL en ácido sulfúrico al 0.5 % en etanol y se colocó a la luz solar durante 7 días (Sol 1). Posteriormente se tomaron de esta solución 2 mL y se diluyeron en 50 mL del mismo solvente (10µcg/mL). Se preparó una solución de estándar de Referencia de Diazepam a la misma concentración recién preparada y se les determinó la absorbancia a 284 nm.

Procedimiento del Método modificado

Preparación del estándar: Pesar exactamente 50 mg de Diazepam estándar de referencia y transferirlo a un matraz de 100mL, adicionar 50mL de solución de ácido sulfúrico en etanol clase A al 0.5 % y agitar hasta completar disolución en baño ultrasónico y completar a volumen con el mismo solvente; de esta solución tomar 2mL y transferir a un matraz de 100mL, completar a volumen con el mismo solvente (Solución S1).

Preparación de la muestra*:* Determinar el peso promedio de las tabletas, verter el contenido de no menos de 20 tabletas y pesar exactamente el equivalente a 5 mg de diazepam, transferir cuantitativamente a un matraz de 100mL, adicionar 50mL de ácido sulfúrico en etanol clase A al 0.5 % y agitar en ultrasónico, completar a volumen con el mismo solvente, centrifugar la solución resultante, tomar 2mL y transferir a un matraz de 10mL, completar a volumen con el mismo solvente. (Solución S2)

Correr la línea de la base entre 200 y 400 nm. Empleando etanol como solución blanco, determinar la absorbancia de la solución S1 y S2 a 284 ± 2nm.

Validación del método

La validación fue realizada según la clase C (Series de Informes Técnicos OMS 943) y siguiendo la metodología descrita en el Regulación de Validación de Métodos Analíticos e ICH. Se evaluaron los parámetros que a continuación se describen [5, 6,7].

Especificidad**.** En la evaluación de la influencia de los excipientes se preparó una mezcla de los mismos en proporción a la que estos se encuentran en las tabletas. Los placebos se homogeneizaron en un mortero y se pesó una cantidad equivalente al contenido de una tableta, y se realizó según el procedimiento para la preparación de la muestra descrito anteriormente.

Linealidad**.** Se preparó una solución madre a una concentración de 250 μg/ mL a partir de esta, y de formas independientes se realizan diluciones con el objetivo de obtener concentraciones crecientes del estándar (5,7.5, 10,12.5y15μg/mL.), correspondiente al 50, 75, 100, 125 y 150 % de la concentración teórica. Para cada nivel realizar 3 determinaciones, elaborar una curva de calibración que relaciona la absorbancia con la concentración del analito.

Se calculó el factor respuesta (fr), la desviación típica de los factores respuestas (S_{fr}), así como el coeficiente de variación. Con los valores obtenidos se hace el análisis de regresión lineal y se procesaron los datos en el programa Exel verción 7.0 y Statgraphic versión 2.1.

Exactitud e Intervalo. Se preparan placebos de forma independiente, a los que se les adicionan cantidades conocidas del analito con el objetivo de obtener tres soluciones con concentraciones correspondientes a 50, 100 y 150 % y se realizaron 3 réplicas para cada nivel de concentración.

Se realiza una curva de recuperación que plotea μg/mL recuperados vs μg/mL añadidos, la cual debe cumplir con el criterio de linealidad. Posteriormente, se calcula el porcentaje de recobro y los coeficientes de variación para cada nivel de concentración analizado.

Este diseño experimental permite evaluar de forma simultánea el intervalo, debiéndose cumplir los criterios de exactitud, precisión y linealidad a lo largo del mismo.

Precisión**.** En la precisión del método analítico se realizó la repetibilidad y precisión intermedia.

Repetibilidad. La repetibilidad del método analítico fue evaluada preparando muestras a tres concentraciones diferentes de Diazepam Material de Referencia, correspondientes al 50,100 y150 %; se realizaron 3 réplicas para cada nivel de concentración bajo las mismas condiciones.

Precisión Intermedia La precisión intermedia fue evaluada utilizando una solución de Diazepam materia prima a una concentración de 250 µg/mL, con el que se prepararon 2 soluciones muestra de concentración correspondientes al 100 y 50 % de Diazepam, se utilizaron soluciones estándares a la misma concentración y se procedió a la valoración según la técnica analítica seleccionada; se realizaron 3 replicas en cada concentración, por 2 analistas y en días diferentes. A todos los datos obtenidos se les halló el valor promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Para evaluar estadísticamente los resultados se les desarrolló una prueba ANOVA con la finalidad de determinar si existen diferencias significativas entre la precisión alcanzada por los analistas y si existen diferencias significativas entre las medias obtenidas.

Resultados y discusión

Modificación del método espectrofotométrico

En la Fig. 1 se observa el espectro de absorción obtenido en el intervalo de 200 a 400 nm en solución de ácido sulfúrico al 0.5 % en etanol que presentó un máximo a 284 nm. Se observa además que el Diazepam en este medio tiene una absorbancia de 0.328 y el valor de extinción molar del Diazepam en una solución de ácido sulfúrico al 0.5 % en Metanol es de 450 [3], por lo que el valor de absorbancia en metanol es mayor, pero la obtenida en etanol es satisfactoria para su cuantificación.

Estudio de la estabilidad del principio activo en la solución de etanol fino clase A

En la Tabla I se observan los valores de absorbancia obtenidos de una solución preparada a 10 µcg/mL en la solución de trabajo propuesta durante 24 horas, se puede observar que el Diazepam es estable en la solución de trabajo durante 4 h. A las 24 horas hay una disminución de la absorbancia.

Degradación del principio activo Diazepam a la luz solar

En la Tabla II se observan los resultados obtenidos del estudio de la degradación del principio activo durante 7 días expuesta la solución de Diazepam a luz solar. Las características organolépticas variaron de un color ligeramente amarillo a color amarillo intenso y los valores de absorbancia disminuyeron notablemente, por lo que al realizar el cálculo del por ciento de degradación utilizando el método modificado se obtuvieron valores promedios de 57.36 %.

En la Fig. 2 se observan los espectros obtenidos de la solución estándar en ácido sulfúrico 0.5% en etanol y la solución degradada de Diazepam en la mismo solvente.

Validación del método espectrofotométrico

Especificidad. El resultado del estudio de especificidad se muestra en la Fig. 3 donde se observa que en el intervalo de longitudes de onda entre 200 y 400 nm no se evidencia absorción por parte de los excipientes presentes en la formulación, lo que demuestra la especificidad del método.

Linealidad. En la Tabla. III se observan valores de absorbancia para las 5 concentraciones ensayadas en el intervalo (5-15 µg/mL), con los cuales se obtiene la representación de la curva de calibración (curva del mejor ajuste) y los resultados del análisis de regresión (Fig.4).Como se puede apreciar el coeficiente de correlación y de determinación cumplen con el criterio de aceptación establecido ($0.990 \leq r \leq 1$, y $r^2 \geq 0.980$). En la Fig.5 se muestra el grafico de los residuales y se observa una distribución aleatoria de los residuales. Al aplicar la prueba de linealidad se obtuvieron los resultados expuestos en la Tabla IV, en la que se puede apreciar que los valores de los Coeficientes de Variación de los factores respuestas (CV_{fr}) para cada concentración y el valor promedio en todos los casos son menores que 5 %, por lo que cumple con la prueba de linealidad.

Exactitud. Al evaluar este parámetro según el diseño experimental se obtuvieron los datos presentados en la Tabla V y VI, con estos datos se construyó la curva de exactitud donde se plotea por ciento recuperado contra por ciento añadido y da como resultado el gráfico representado en la Fig. 6.

Los valores de CV para cada uno de los niveles de concentración analizados resultaron menores del 3% y los valores del porcentaje de recobrado se encuentran entre un 97- 103 %, y el intervalo de confianza del recobrado promedio incluye el 100% de recuperación.

Intervalo. El estudio del intervalo se realizó con el mismo diseño utilizado para estudiar la exactitud, se efectuaron de forma simultánea, por lo que los resultados obtenidos en el estudio anterior reflejan que se cumplen los requisitos de exactitud, precisión y linealidad en el intervalo de concentración de 5-15 µcg/mL, lo que demuestra la validez del intervalo.

Precisión

Repetibilidad. Los resultados del estudio de repetibilidad se muestran en la Tabla VII; estos revelan que en las tres concentraciones analizadas se obtienen coeficientes de variaciones menos de 3 %, cumpliendo el criterio de aceptación para los métodos espectrofotométricos, por lo que se considera que el método cumple con el parámetro de repetibilidad.

Precisión intermedia. Al realizar el análisis multifactorial de varianza se demostró que ningún factor (Día y Analista) tiene un efecto estadístico significativo sobre la absorbancia, como se puede observar en la Tabla VIII; para los dos casos la probabilidad asociada al valor F es mayor que 0.05, lo que demuestra que no existen diferencias significativas entre las precisiones alcanzadas por ambos analistas, al igual que las obtenidas en los dos días para un 95 % de probabilidad.En la Fig. 7 y 8 se observa el comportamiento de las medias e intervalos de confianza al 95% en las 2 concentraciones estudiadas.

Valoración económica social

Socialmente representa una contribución importante que el laboratorio de la Autoridad Nacional Reguladora disponga de técnicas analíticas previamente validadas para el control de los medicamentos ya que esto proporciona la confianza y seguridad en los métodos analíticos utilizados, una mayor calidad de los resultados y el consiguiente ahorro de recursos.

El método modificado puede ser considerado como Método de Control de la Calidad para el producto terminado Diazepam 5 mg, tabletas, el cual es mucho más económico que el método declarado en la BP 2004, puesto que el metanol es mucho más caro que el etanol fino clase A.

De acuerdo con los precios que aparecen en los catálogos para los reactivos empleados en el método establecido en BP 2004, el costo por lotes alcanza un total de 11.34 USD y con la técnica espectrofotométrica modificada de 0.66 centavos en Moneda Nacional.

Conclusiones

1. Se modificó el método espectrofotométrico para determinar el contenido de Diazepam 5 mg en tabletas de producción nacional, este constituye un método alternativo de control de la calidad de este producto terminado, además es un método mucho más económico que puede ser aplicado en la industria Farmacéutica Nacional.
2. Se demostró que el método es capaz de detectar cambios de estabilidad en muestras degradadas de Diazepam en la solución de trabajo.
3. El método modificado para la cuantificaron de Diazepam 5 mg tabletas cumplió con los parámetros de validación establecidos en la Clase C según el comité de expertos de la OMS.

Recomendaciones

1. Realizar otros ensayos complementarios como cromatografía en capa fina para corroborar la especificidad del método.
2. Realizar la correlación entre el método declarado en la BP 2004 para la cuantificación del Diazepam en tabletas y el método modificado propuesto.

Referencias bibliográficas

73. Rodríguez M.A. Tesis de Diplomado.Desarrollo y Validación de un Método Espectrofotométrico para la Cuantificación de las Tabletas de Ibuprofeno. CECMED, 2000.
74. Formulario Nacional de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidermiolgía.2006.
75. Farmacopea Británica. Versión 4.0 Tercera Edición de la Farmacopea Europea. 2000.
76. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP29. Diazepam, capsulas. 2006: 736.
77. Regulación de Validación de Métodos Analíticos. Reg.41/2007.
78. International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH). ICH Harmonized Tripartite Guideline: Methology Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 6 Nobember 1996 by the ICH Steering Committee.
79. "Validation of Analytical Procedures Used in the Examination of Pharmaceutical Materials", Serie de Informes Técnicos OMS 943, 2007.

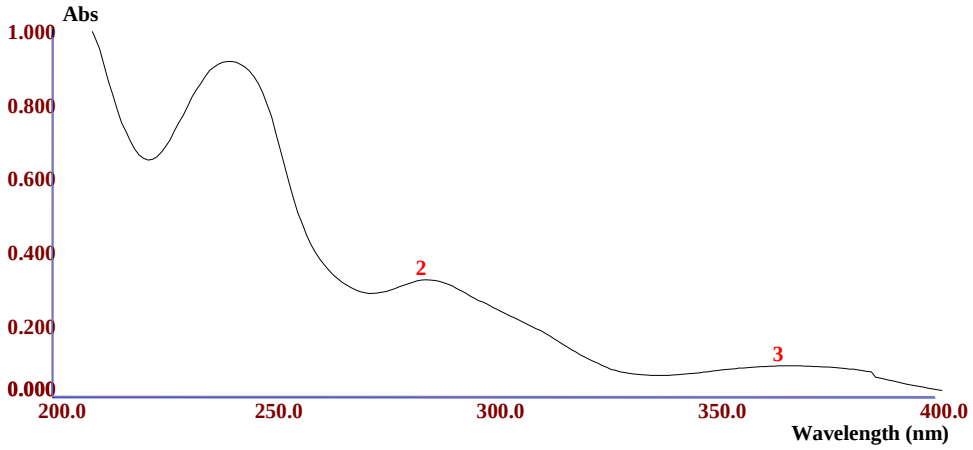


Fig.1. Espectro de absorción del Diazepam en ácido sulfúrico 0.5 % en etanol .

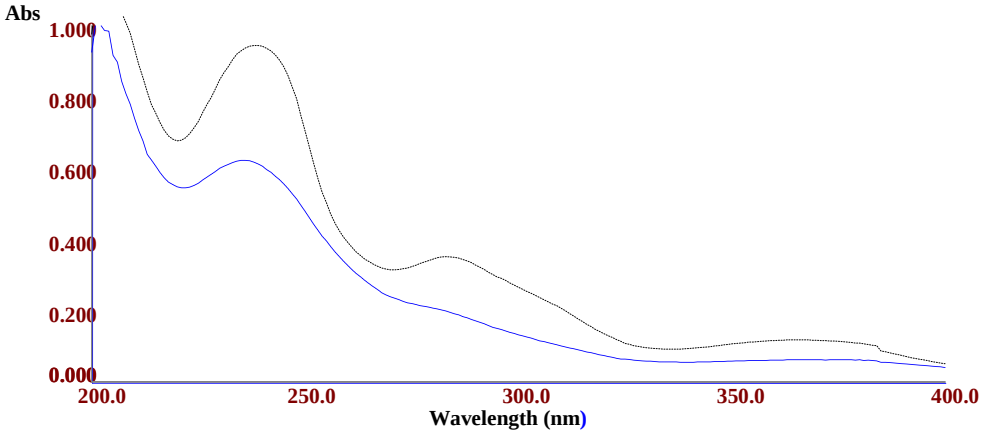
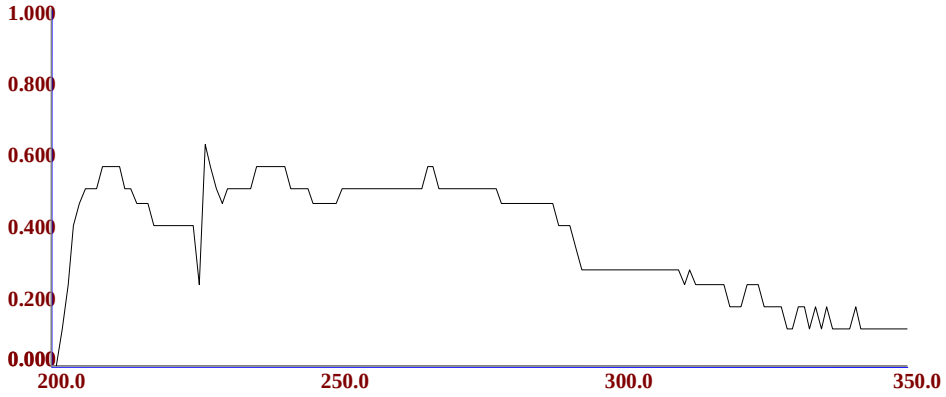


Fig. 2. Comparación de los espectros de absorción de las solucións estándar degradada a la luz solar (---- muestra sin degradar, ** muestra degradada).**



Fig, 3. Resultados de especificidad.

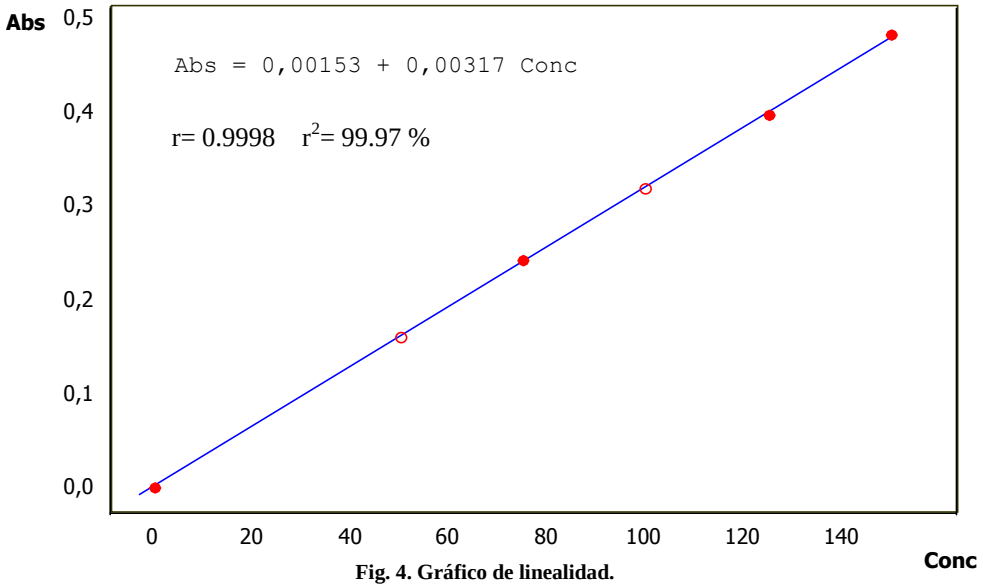


Fig. 4. Gráfico de linealidad.

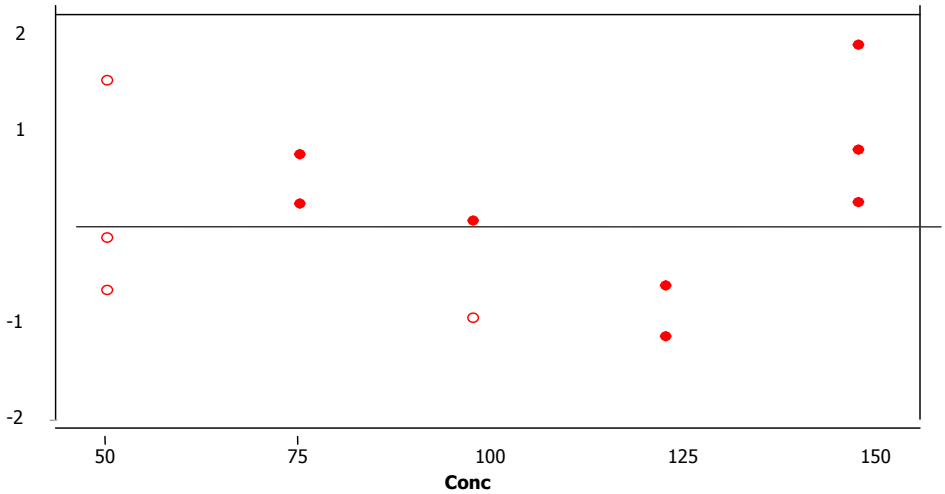


Fig. 5. Gráfico de residuales.

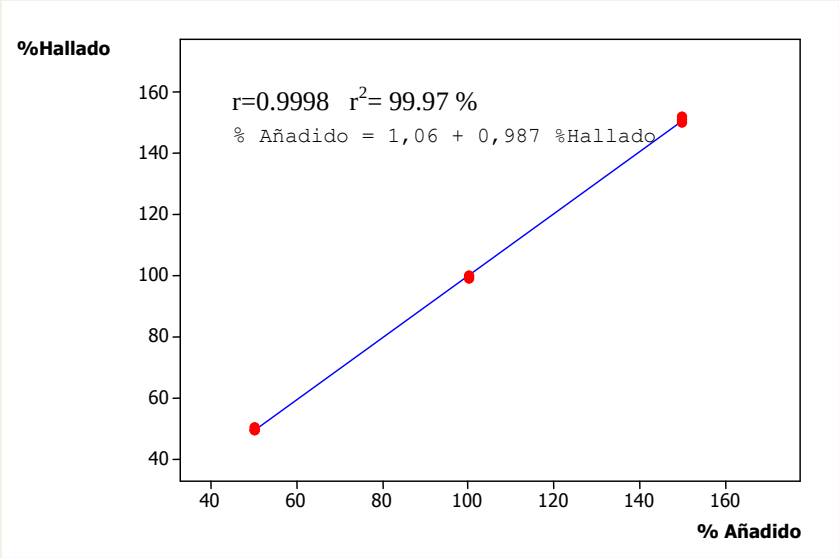


Fig. 6. Correlación: Cantidad añadida vs cantidad determinada.

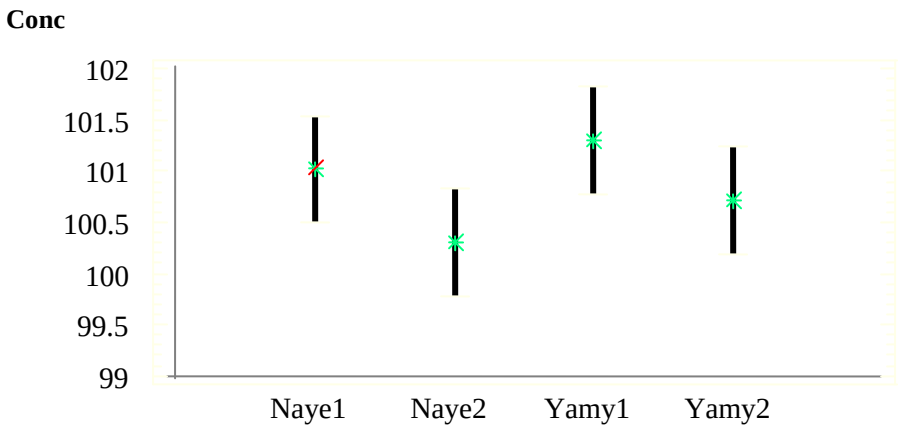


Fig. 7. Medias e intervalos de confianza al 95 %. conc. 100 %.

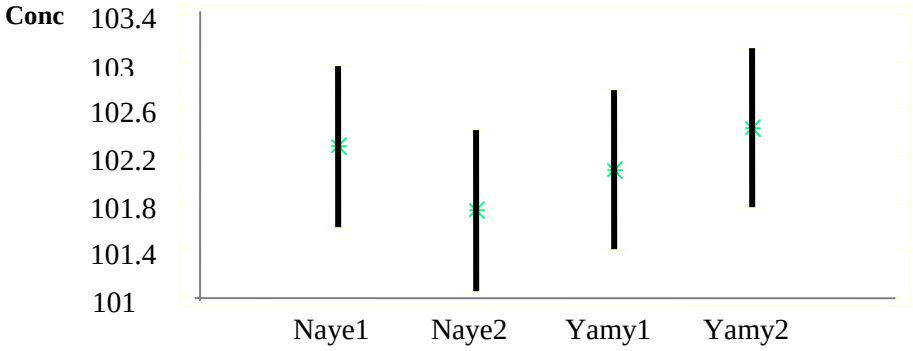


Fig. 8. Medias e intervalos de confianza al 95 %. conc. 50 %.

Tabla 1. Estudio de la estabilidad del Diazepam en la solución de ácido sulfúrico 0.5 % en etanol.

Tiempo (horas)	Abs. Solución (1)	Abs. Solución (2)	Abs. Solución (3)
0	0.330	0.328	0.329
4	0.331	0.330	0.331
24	0.318	0.319	0.318

Tabla 2. Resultados de la degradación a la luz solar del Diazepam en solución de ácido sulfúrico 0.5 % en etanol.

Ensayos	Solución estándar	Solución degradada (Luz Solar 7 días)	
Características organolépticas	Solución ligeramente amarilla	Solución amarilla intensa	
Absorbancia	0.326	0.193	0.187
% Diazepam		57.36 %	

Tabla 3. Resultados de la linealidad del método espectrofotométrico.

Nivel de conc. %	X(μcg/mL)	Y(Absorbancia)
	5	0.160
50	5	0.163
	5	0.159
	7.5	0.241
75	7.5	0.241
	7.5	0.240
	10	0.317
10	10	0.319
	10	0.315
	12.5	0.396
125	12.5	0.397
	12.5	0.397
	15	0.481
150	15	0.479
	15	0.478

Tabla 4. Cálculo de los factores de respuesta. Ensayo de linealidad.

X(μcg/mL)	Y(Absorbancia)	f_r (Y/X)	$fr_{promedio}$	S_{fr}	CV_{fr}
	0.160	0.032			
5	0.163	0.0326	0,0321	0.0004	1.24
	0.159	0.0318			
	0.241	0.0321			
7.5	0.241	0.0321	0.0320	0.00005	0.18
	0.240	0.032			
	0.317	0.031			
10	0.319	0.0319	0.0314	0.0005	1.27
	0.315	0.0315			
	0.396	0.0316			
12.5	0.397	0.0317	0,0317	0.000006	0.02
	0.397	0.0317			
	0.481	0.032			
15	0.479	0.0319	0.0319	0.0001	0.31
	0.478	0.0318			
Promedio		0.0319	0.0318	0.00019	0.60

Tabla 5. Resultados del estudio de exactitud.

Porcentaje agregado	Por ciento hallado	Recobrado (R %)	$R_{promedio}$	CV_R
	50.42	100.84		
50	49.5	99.52	99.7	0.95
	49.5	99		
	99.8	99.8		
100	100.19	100.19	99.74	0.47
	99.24	99.24		
	151	100.77		
150	152	101.58	100,01	0.7
	150.2	100.16		
Promedio		99.8		0.70

Tabla 6. Resumen de la evaluación estadística del estudio de exactitud y el rango.

Parámetro	Criterio	Resultados		
		5µcg/mL	10µ/mL	15µcg/mL
% de Recuperación	(97 - 103)%	99.7	99.74	100.01
CV (%)	≤ 3 %	0.95	0.47	0.7
$t_{exp} \leq t_{tab}$	t_{tab} = 1.9060	0.8333		
Límite de confianza	Debe incluir 100%	(98.96 – 100.63)%		
R	≥ 0.99	0.9998		
r^2	≥ 0.98	0.9996		
Ecuación de la recta	Y= bx + a	Y = 1.05444∗ X – 1.05444		
Test Cochran´s	Probabilidad ≥0.05	C = 0.592953, P = 0.497062		
Test Bartlett´s		Bartl = 1.14904, P = 0.711051		

Tabla 7. Resultados del estudio de repetibilidad.

Concentración de las muestras (µcg/mL)	Absorbancias	$ABS_{prom} \pm S$	CV (%)
5.0	0.160 0.163 0.159	0.160 ±0.002	1.3
10.0	0.317 0.319 0.315	0.317 ± 0.002	0.6
15.0	0.481 0.479 0.478	0.479±0.0015	0.3

Tabla 8. Resultado del estudio de precisión intermedia.

Concentración	Criterio de aceptación	Día1 Aanalista1	Día2 Analista1	Día 1 Analita2	Día2 Analista2
		101.2	101.2	101.5	100
100% (10μ g)		101.8	100.62	100.62	101.2
	-	100.9	100.31	101.2	99.7
Media	-	101.3	100.71	101.10	100.3
S	-	0.4582	0.4517	0.4473	0.7937
CV	CV < 3	0.4523	0.4485	0.4424	0.7913
CV / Analista	CV < 3	0.4504		0.6168	
CV Total	CV < 3	0.5336			
F	P>0.05	$F_{exp/Anal} = 1.29$ $P_{anal} = 0.2860$ $F_{exp/días} = 4.64$ $P_{días} = 0.06$			
Media ± Limite de Confianza (P=0.05)	101± 0.2874				
		102.5	101.8	102.5	102
50% (5μg)		102.5	101.8	101.8	101.2
	-	101.2	103.7	102.53	102
Media	-	102.8	102.43	102.27	101.8
S	-	0.7216	1.0969	0.4136	0.5291
CV	CV < 3	0.7069	1.0709	0.4038	0.5197
CV/Analista	CV < 3	0.8889		0.4617	
CV Total	CV < 3	0.6753			
F	P>0.05	$F_{exp/Anal} = 0.36$ $P_{anal} = 0.5634$ $F_{exp/días} = 0.05$ $P_{días} = 0.8241$			
Media ± Limite de Confianza (P=0.05)	102.32 ± 0.4005				

AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE PARTENINA EN PARTHENIUM HYSTEROPHORUS

Maritza C. González Ramírez

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

Las partes aéreas de *Parthenium hysterophorus L.* recolectadas en la Estación Experimental "Juan Tomás Roig", fueron sometidas a un proceso de extracción con metanol, y se obtuvieron varios compuestos, incluido el principal de esta planta, Partenina. La estructura del compuesto fue determinada por Espectroscopía de Resonancia Magnética Núclear (^{1}H y ^{13}C) y confirmada por cromatografía Gaseosa acoplada a Espectroscopia de Masa.

Palabras Claves: Parthenium hysterophorus L., Parthenium, composición

Introducción

La planta *Parthenium hysterophorus L.* es una hierba mala comúnmente conocida en Cuba como "escoba amarga", de la cual se han reportado propiedades alelopáticas [1]. Se conoce que esta planta causa dermatitis por contacto y rinitis alérgica en humanos [2] y algunos efectos tóxicos en animales [3]. Algunas investigaciones realizadas plantean que varias lactonas sesquiterpénicas del tipo pseudoguaianolido [4-9] y flavonas [10] aisladas de esta planta, juegan un importante papel en las propiedades terapéuticas que se le atribuyen a la misma; por ejemplo, la actividad citotóxica del extracto y constituyentes de la planta ha sido de gran interés para varios investigadores [11-13].

En el presente trabajo se describe el aislamiento de algunos compuestos y la elucidación estructural de la partenina como componente principal en esta planta.

Materiales y Métodos

Las partes aéreas de *Parthenium hysterophorus L.* fueron recolectadas en la Estación Experimental ¨Juan Tomás Roig¨ de Cuba, en el mes de Junio del 2006, identificada botánicamente y posteriormente secadas en estufa con recirculación de aire.

Los solventes utilizados fueron calidad PA.

Se procesaron 218,42 g del material vegetal previamente molinado mediante tres extracciones de 3 horas cada uno con metanol (1 L) a 60 °C. Los extractos combinados fueron concentrados bajo presión reducida para posterior partición entre diclorometano y agua (Fig. 1).

El extracto de diclorometano fue fraccionado mediante cromatografía en columna abierta. El sistema de elusión fue *n*-Hexano:Acetato de etilo (*1:0; 9:1; 8:2; 5:5)* y lavado con Acetato de etilo y Metanol. Fueron colectadas fracciones de 100 ml monitoreadas por CCD de sílica gel, como fase móvil *n*-Hexano:Acetate de etilo (9:1; 8:2 y 1:1) y como revelador Vainillina en Acido Sulfúrico. Las fracciones eluidas con similitud en el perfil cromatográfico fueron combinadas y concentradas usando un rotoevaporador.

Los métodos de Cromatografía en Columna Abierta y Cromatografía Líquida a Mediana Presión (MPLC, Silica-gel 60 N 40-50 µm y material de fase reversa, Ultrapak, Yamazen Co. Ltd.) fueron utilizados en la separación y aislamiento de los compuestos presentes en las partes aéreas de la planta.

Los espectros fueron registrados mediante espectofotometría UV, Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC, Hitachi Hitech) y Espectroscopía de Resonancia Magnética Núclear (^{1}H and ^{13}C NMR, Varian Unity INOVA 500 MHz) usados en la identificación y elucidación de la estructura química de los compuestos aislados. La Columna Cromatográfica fue desarrollada sobre sílica gel, MPLC sobre sílica gel y ODS en algunos casos y el TLC con sílica gel y ODS. Las manchas fueron detectadas con luz UV (λ_{254} y λ_{365}) y visualizada con solución reveladora de Vainillina en Acido Sulfúrico.

Las placas de TLC (Sílica Gel placas 60 F_{254} y Sílica Gel RP-18 F_{254}, Merck) fueron calentadas a 105 ºC por 5 min. para la visualización de las manchas.

Resultados y Discusión

Se obtuvieron 14 fracciones principales con el extracto de diclorometano después de la combinación de las diferentes fracciones. La fracciones 8-10, 11-19, 20-27, 38-39 y 45-47 fueron cromatografiazas y analizadas por TLC.

La fracción 45-47 fue sometida a Cromatografía en Columna Abierta con Sílica-gel, usando como sistema de solvente CH_2CL_2:Acetato de etilo (8:2; 7:3) (Fig. 2). Se colectaron trece fracciones combinadas que fueron analizadas por TLC con sistema de solvente CH_2CL_2:Acetato de etilo (8:2; 7:3; 6:4; 5:5; 4:6; 0:1) y visualizadas con Vainillina en Acido Sulfúrico.

La subfracción 12-14 se obtuvo como cristales que se observan como una mancha violeta prominente con un valor de Rf 0,41, cuando fue analizado por TLC con el sistema de solvente CH_2Cl_2:Acetona (8:2) y visualizado con revelador de Vainillina en Acido Sulfúrico. Dicha subfracción fue recromatografiada por HPLC por gradiente con sistema de solvente H_2O:Acetonitrilo, y rindió un compuesto puro llamado Partenina, que constituye el componente principal de esta planta (Fig. 3).

El compuesto Partenina fue identificado por Spectroscopía NMR (^1H y ^{13}C NMR) y confirmado por Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectroscopia de Masa (GCMS-QP5050 SHIMADSU).

Referencias Bibliográficas

80. T. M. Patel, B. A. Hedge, *Curr. Sci. 1988*, 57, 1178.
81. E. Rodriguez, M. Dillon, T.J. Mabry, G..H.N. Towers and J.C. Mitchel, *The current status of the weed Parthenium hysterophorus L. as a cause of allergic contact dermatitis. 1976.*
82. S.D.Kanchan, *Curr. Sci. 1975*, 44, 358.
83. W.Herz, H. Watanabe, M.Miyazaki, Y.Kishida, *J.Am. Chem. Sco. 1962*, 84,2601.
84. X.A.Dominguez, A. Sierra, *Planta Med. 1970*, 18, 275.
85. A.K.Pickman, G. H. N. Towers, P.V.S. Rao *Phytochemistry 1982***,** 19, 2206.
86. A.K.Pickman, F. Blaza, G.H.N. Towers *Phytochemistry 1982, 21***,** 1801.
87. V.K. Sethi, S.K.Koul, S. C. Taneja, K. L. Dhar, *Phythochemistry 1987***,** 26, 3359.
88. J. R. Fuente, M. L. Uriburu, G. Burton, V.E. Sosa, *Phythochemistry 2000***,** 55, 769.
89. M. C. Shen, E. Rodríguez, K. Kerr, T. J. Mabry, *Phythochemistry 1976*, 15, 1045.
90. S.M. Kupchan, M. A. Eakin, A. M. Thomas, *J. Med. Chem. 1971*, 14, 1147.
91. D. Mew, F. Balza, G. H. Towers, J. G. Levy, *Planta med. 1982*, 45, 23.
92. G. L. Sharma, K. K. Bhutani, *Planta Med. 1988*, 54, 120.

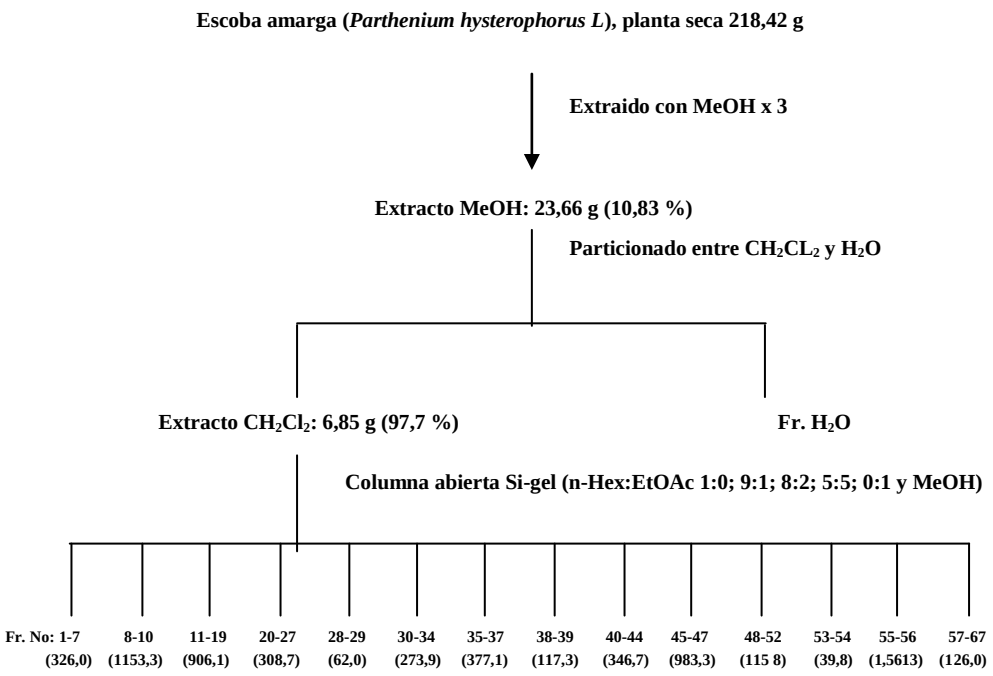


Fig. 1. Procedimiento de extracción y aislamiento. (Para cada intervalo de fracción se da su masa en mg).

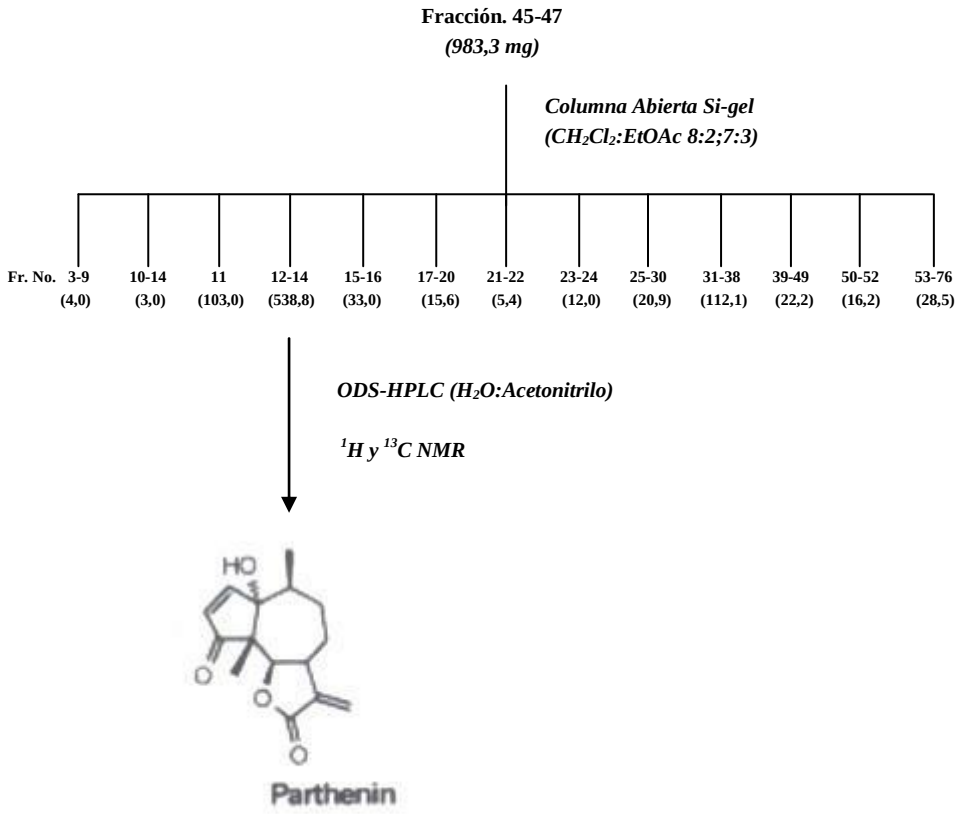


Fig. 2. Procesamiento de la Fracción 45-47. (Para cada intervalo de fracción se da su masa en mg).

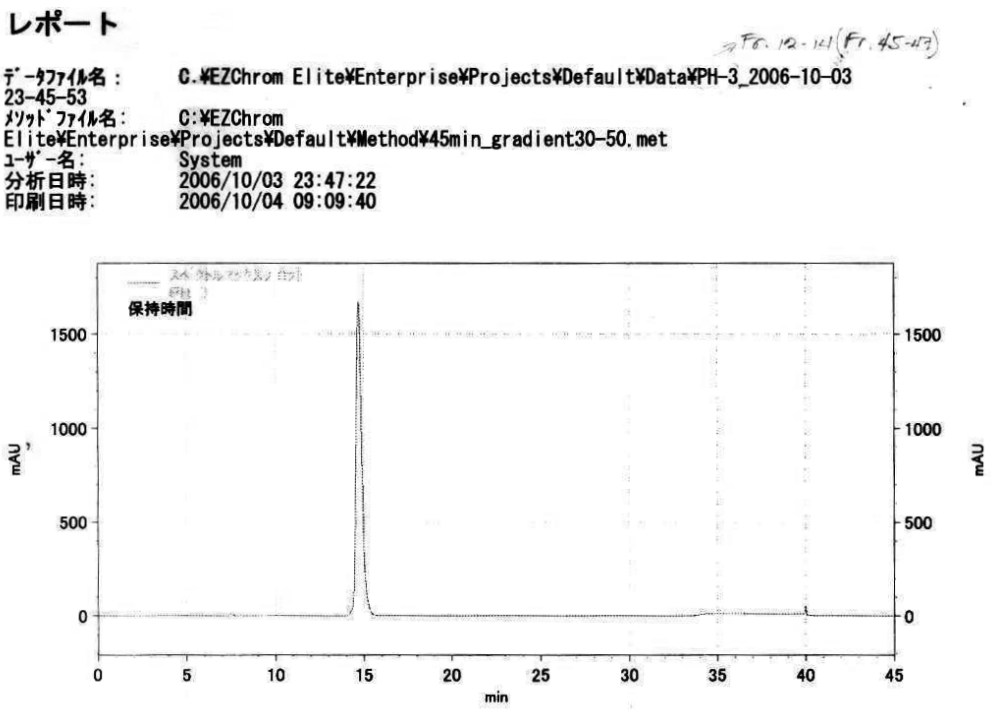


Fig. 3. Cromatograma correspondiente a Partenina.

Tesis de Grado

REQUERIMIENTOS PARA LA CERTIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Grethel Ortega Larrea, S. Deybis Orta Hernández, Rafael B. Pérez Cristiá, Olga Lidia Jacobo Casanueva

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

Resumen

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), con la función básica, Autorización de Ensayos Clínicos y el progreso de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en instituciones, sitios y servicios que los realizan, permite el análisis acerca del conocimiento, control y elevación de los niveles de exigencia de modo directo y estable sobre la garantía de la calidad y el cumplimiento de BPC. **Objetivos** Elaborar e implementar un Sistema de Certificación de BPC para evaluar y calificar este cumplimiento. **Métodos.** Se hizo búsqueda bibliográfica extensa, evaluación cuanti-cualitativa del Programa Nacional de Inspecciones (2001-2007) y se identificaron los aspectos a cumplir para optar por la certificación de las BPC. **Resultados.** Se obtuvo información para conocer el estado actual del cumplimiento de BPC en sitios y servicios evaluados, se identificaron, clasificaron y cuantificaron las no conformidades detectadas y se elaboró el proyecto de Requerimientos para la Certificación BPC. **Conclusiones.** Se crea la base legal y normativa que sustenta el proceso de certificación BPC, y se proyecta la identificación de sitios y servicios que actualmente pueden considerar el inicio del mismo.

Palabras Claves: Certificación, Buenas Prácticas Clínicas, Sitios y/o Servicios clínicos.

Introducción

El desarrollo de la Industria Farmacéutica y Biotecnológica, trae consigo una evaluación y reordenamiento de la actividad reguladora, por lo que en 1989, se crea el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), con el objetivo de centralizar, unificar y desarrollar las actividades de control, en su carácter de Autoridad Reguladora de Medicamentos Nacional (ARM) y con la misión de representar al Estado Cubano para la protección de la salud de la población, mediante la regulación y control de las actividades relacionadas con la calidad, seguridad y eficacia de medicamentos y diagnosticadores.

Entre las 6 funciones básicas del CECMED, como ARM, y estrechamente vinculados a Ensayos Clínicos se encuentran:

Proponer y emitir bases jurídicas y legislación requerida para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y la identificación y elaboración del marco regulador y normativo para el desarrollo de las actividades.

La Autorización de Ensayos Clínicos en sus diferentes fases (I, II y III).

La razón de esta actividad y su objetivo fundamental para las ARM consiste en garantizar la protección, seguridad, derechos y beneficios a los seres humanos (voluntarios sanos o pacientes) que se involucran en la investigación clínica, así como un diseño, conducción y análisis acorde a principios científicos, para cumplir con los objetivos propuestos en cada estudio. Esta actividad está regulada bajo la Resolución Ministerial 165 [1] sobre las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y la Resolución Ministerial 166/2000 [2], que pone en vigor la Regulación 21/00 "Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos" con el propósito de establecer su aplicación y estricto cumplimiento para que la información clínica generada tenga calidad e imparcialidad y los resultados obtenidos sean confiables, comparables, aceptados y creídos a los niveles más exigentes.

Este marco regulador ha transitado conjuntamente con el desarrollo científico de la industria Farmacéutica y Biotecnológica cubana y con el nivel de actualización requerido para llevar a cabo la actividad, lo que permite identificar la línea de desarrollo seguida en función del tiempo y situarse en el contexto internacional, en plena identificación con las líneas de armonización marcadas mundialmente por los países más desarrollados.

Así, en el año 2000, se aprueba la Regulación 21 "Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos", en la que se establecen los requerimientos administrativos, científico-técnicos y metodológicos para la realización de ensayos clínicos, así como la potestad del CECMED para realizar Inspecciones a los ensayos clínicos en cualquiera de sus etapas, sobre la base del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, la adherencia al protocolo aprobado y de los requisitos reguladores vigentes, actividad que se implementó en el año 2001, cuando se aprueba y pone en vigor el Programa Nacional de Inspecciones a Ensayos Clínicos (PNIEC) [3], que cuenta ya con una experiencia de aplicación de 6 años.

Uno de los objetivos trazados en la "Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y Diagnosticadores" [4], es la Acreditación por el CECMED de instituciones de salud que desarrollen ensayos clínicos en correspondencia con las Buenas Prácticas Clínicas y la reglamentación vigente y que puedan actuar como unidades de referencia de la autoridad nacional, lo cual en su etapa inicial, requiere como requisito, que cada institución cuente con el Certificado de Buenas Prácticas Clínicas, emitido por el CECMED.

Para lograr el establecimiento del Sistema de Certificación de las Buenas Prácticas Clínicas y lograr así el cumplimiento de uno de los requisitos para la acreditación de una institución de salud que realice ensayos clínicos, es necesario disponer de la correspondiente documentación de tipo legal, normativa y técnica, que permita dotar a la ARM de los instrumentos y mecanismos adecuados para su implementación y óptimo funcionamiento. Por lo que los objetivos del presente trabajo son:

Desarrollar las bases metodológicas, componentes e infraestructura del Sistema de Certificación de Buenas Prácticas Clínicas a los Servicios hospitalarios o asistenciales involucrados en la planificación y ejecución de ensayos clínicos en el país.

Elaborar la regulación que establece los Requerimientos para obtener la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas por servicios hospitalarios o asistenciales en los sitios clínicos que realizan ensayos clínicos.

Materiales y Métodos

Se consideró la experiencia acumulada y el desempeño del CECMED, en la actividad de Autorización, Modificación e Inspección de Ensayos Clínicos, durante los últimos 7 años.

Para desarrollar las bases metodológicas, componentes e infraestructura del Sistema de Certificación de Buenas Prácticas Clínicas a los Servicios hospitalarios o asistenciales involucrados en la planificación y ejecución de ensayos clínicos en el país se cumplimentaron las siguientes etapas:

Análisis cuali-cuantitativo de los ensayos clínicos autorizados e inspeccionados por el CECMED, en el país, en el período entre 2000 - 2007, atendiendo a diferentes características y variables de clasificación, como:

- ✓ Estado actual del ensayo (en curso o terminado).
- ✓ Sitio de Investigación (Sitio Clínico y Servicios involucrados).
- ✓ Experiencia por Sitio (No. de ensayos clínicos, fase, No de evaluados).
- ✓ No. y tipo de Inspecciones recibidas.
- ✓ Resultados de las Inspecciones.
- ✓ No conformidades detectadas (Número y Clasificación).

Análisis de los resultados de las inspecciones e identificación del estado actual del cumplimiento de las BPC durante la ejecución de ensayos clínicos autorizados en el país, con la propuesta de los servicios hospitalarios o asistenciales de los sitios clínicos que deben integrar la primera etapa de la Certificación de BPC, teniendo en consideración la experiencia, número de estudios realizados, su capacitación y cumplimiento de BPC en los diferentes sitios clínicos.

Identificación de los aspectos principales a evaluar, de las condiciones para obtener la certificación de BPC, condiciones para iniciar el proceso de la certificación y responsabilidades de las partes.

Para elaborar la regulación que establece los Requerimientos para obtener la Certificación de BPC por servicios hospitalarios o asistenciales en los sitios clínicos que realizan ensayos clínicos, se realizó una revisión bibliográfica (normativas, lineamientos, guías y regulaciones relacionadas con Ensayos Clínicos, las BPC y los procesos de certificación) en el ámbito internacional y nacional para conceptualizar y ubicar la temática en el contexto del país.

Se elaboró el documento normativo con los requerimientos a cumplir para la Certificación de Cumplimiento de BPC [5-11], (Generalidades, definiciones, componentes del Sistema, requisitos a cumplir por las instituciones, procedimiento para la solicitud de la certificación, sobre el otorgamiento, la emisión y renovación del certificado, disposiciones generales y transitorias, Bibliografía y Anexos).

Toda la información recopilada y revisada se ordenó, tabuló y estructuró para su mejor comprensión.

La regulación se elaboró conforme a lo establecido al respecto en el PNO de Regulaciones del CECMED y tomando en consideración los aspectos relacionados con el tema que aparecen en la regulación sobre Requerimientos para Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes [5], la que trata sobre los Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia [13], y la de Requerimientos para Ensayos Clínicos Fase I y II con Productos en Investigación destinados al Tratamiento de Cáncer y SIDA [14].

Se realizó además un Taller para la discusión del proyecto de Requerimientos para la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas que se desarrolló con todos los promotores e instituciones que realizan ensayos clínicos en el país.

Resultados y Discusión

Para poder iniciar este trabajo es ineludible abordar algunos de los resultados de la aplicación del PNIEC, ya que constituyen la evidencia de que la autoridad del país cuenta con todos los mecanismos y herramientas necesarios para poder iniciar esta nueva actividad de Certificación de Buenas Prácticas Clínicas.

En la Tabla 1 se presenta la cantidad de inspecciones realizadas desde el año 2001 al 2007, lo que avala la experiencia del CECMED en la realización de este tipo de inspecciones y el conocimiento de las características y condiciones que actualmente tiene el CECMED de los sitios que se encuentran realizando ensayos clínicos. Se puede observar además que el número de inspecciones se ha ido incrementando con el transcurso y fortalecimiento de esta actividad en la ARM.

No obstante, resulta necesario recordar las causas por las cuales no se realizan las Inspecciones a todos los Ensayos Clínicos autorizados por el CECMED, las cuales son:

Sustancias conocidas y registradas con una nueva indicación.

Producto Registrado con una nueva forma farmacéutica o indicación.

Etapas muy tempranas del desarrollo del producto en investigación.

Haberse realizado una Inspección en estudios anteriores.

Producto en proceso de Registro Sanitario.

En la Tabla 2 se relacionan las inspecciones realizadas en dependencia de la fase del ensayo clínico auditado. La realización de las inspecciones se ha encaminado principalmente a los estudios de fase II, estudios que requieren un estricto monitoreo ya que en ellos se determina las dosis y el régimen posológico para la fase III y la evaluación de la eficacia y seguridad para una indicación terapéutica específica.

En la Tabla 3 se presenta el resultado de las inspecciones realizadas con respecto al cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas. Se pone en evidencia que en la mayoría de las inspecciones realizadas se ha observado un cumplimiento de los requisitos establecidos en las BPC y las normativas y documentos aplicables y vigentes para esta actividad; no obstante, el número de inspecciones que arrojaron un nivel de cumplimiento parcial o incumplimiento total de las BPC representan el 23 y el 18 % respectivamente, lo cual significa que aproximadamente en la mitad de las inspecciones llevadas a cabo, ha sido necesario la realización de señalamientos que permitan con su corrección elevar el grado de cumplimiento de las BPC hasta los niveles requeridos para garantizar la protección y seguridad de los pacientes o voluntarios sanos involucrados en la investigación, en el caso de los incumplimientos demostrados ha sido necesario en ocasiones cancelar la realización del ensayo en ejecución.

Finalmente, en la Tabla 4 se puede observar de forma general el cumplimiento del Programa Nacional establecido, al observarse que han sido realizadas durante este período, los dos tipos de inspecciones existentes de acuerdo con su clasificación y han sido cubiertas todas las etapas de ejecución de un Ensayo Clínico.

Conociendo ya los resultados de la implementación del PNIEC es posible diseñar el Sistema de Certificación de Buenas Prácticas Clínicas en Cuba [15].

De la revisión bibliográfica realizada se conoció que actualmente, muy pocas ARMs en el mundo, cuentan con un Sistema para la Certificación de las Buenas Prácticas Clínicas a los sitios y/o servicios que realizan ensayos clínicos, y similar al de Cuba, ninguna; por lo tanto, esta normativa es innovadora.

Partiendo del PNO 07.001 "Metodología para la elaboración, revisión y aprobación de las regulaciones" en su edición vigente, se elaboró el proyecto de documento normativo que establecerá los Requerimientos para la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas.

Este proyecto consta de 12 capítulos referidos a:

- Generalidades.
- Definiciones.
- Componentes del Sistema de Certificación de Buenas Prácticas Clínicas.
- Requisitos a cumplir por las Instituciones en el Proceso de Certificación en Buenas Prácticas Clínicas .
- Procedimiento para la Solicitud de Certificación de Buenas Prácticas Clínicas.
- Sobre el Otorgamiento de la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas.
- Para la Emisión de la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas.
- De los Certificados de Buenas Prácticas Clínicas emitidos.
- Disposiciones Generales.
- Disposiciones Transitorias.
- Bibliografía.
- Anexos.

A continuación se detalla muy brevemente, cada uno de los capítulos anteriormente mencionados.

En el capítulo referido a **Generalidades**, se describen los antecedentes que propiciaron la elaboración de este documento, se establecen las pautas generales que regirán este proceso así como se define el alcance que tendrá este documento normativo.

El siguiente capítulo corresponde a las **Definiciones**. Se incluyeron en esta ocasión 24 términos o definiciones, referidos todos a las Buenas Prácticas Clínicas y al proceso de certificación proyectado y reconocidos en su mayoría en la Resolución Ministerial 165 y 166 del 2000 y en el documento que norma el Programa Nacional de Inspecciones a Ensayos Clínicos [1-3]. Se incluyeron además 3 nuevas definiciones, referidas a Sitio Clínico, Servicio Clínico y Certificación de Sitios Clínicos.

A continuación se presenta el capítulo referido a **Componentes del Sistema de Certificación de Buenas Prácticas Clínicas**. En este se describen los componentes, que son:

- Requerimientos para la solicitud de Certificación de Buenas Prácticas Clínicas, que se refiere al documento normativo que regirá este proceso y al formato del Modelo de Solicitud, que se presentará ante el CECMED con cada trámite solicitado.
- Inspección para Certificación de los Servicios, que se refiere a las Listas de Chequeo, los PNO y Registros de trabajo que el CECMED establecerá interna-

mente para poder llevar a cabo este proceso una vez que se solicite su inicio.

- Certificación de Buenas Prácticas Clínicas, en el cual se establece el formato, contenido y la base legal que amparará el Certificado de Buenas Prácticas emitido una vez que se concluya el proceso de certificación.

El capítulo siguiente es el que establece los Requisitos a cumplir por las instituciones en el proceso de Certificación de Buenas Prácticas Clínicas a Sitios Clínicos que realizan Ensayos Clínicos. En este se establecen y describen los requisitos previos que cada sitio deberá cumplir, relacionadas con las condiciones de las instalaciones. Se regula como obligatorio comenzar la certificación por los servicios de Farmacia, Laboratorio Clínico y el Sitio Clínico y en dependencia del ensayo a realizar Imagenología/Radiología, se informa también que pueden ser certificados al unísono o posteriormente otros servicios en dependencia de las características del estudio a realizar y de las condiciones de la institución. También se solicita como requisito previo las evidencias documentadas del funcionamiento del Comité de Etica y de la preparación del personal, la evaluación de los Servicios y la documentación para la solicitud de Certificación, la cual será avalada por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) de acuerdo al cumplimiento de su Manual de Certificación de Sitios Clínicos.

Con respecto a la experiencia que debe tener el Sitio y/o el Servicio Clínico se vincula con los resultados de las inspecciones [16], en la cual, en al menos 2, deben haber demostrado cumplimiento de los requisitos de las BPC, se refiere también al número de estudios y sus fases, así como al tipo de producto evaluado en cada ensayo.

Finalmente se establecen los requerimientos de confidencialidad con que se tratará toda la documentación vinculada a cada proceso.

El capítulo V se refiere al Procedimiento para la Solicitud de Certificación de Buenas prácticas Clínicas. Se establece aquí la obligatoriedad de que la solicitud de este trámite sea presentada ante el CECMED por el CENCEC. Se mencionan todos los documentos que deben presentarse para iniciar este proceso, entre los que se incluyen:

Carta de la Dirección de la Institución que exprese el interés en iniciar el proceso de Certificación.

Modelo de Solicitud para la Certificación de BPC.

Expediente del Sitio Clínico.

Resultados de la evaluación realizada por el CENCEC de los aspectos a cumplir en los Servicios para iniciar el proceso de Certificación de Sitios Clínicos que realizan Ensayos Clínicos.

La cuota a abonar correspondiente al pago del proceso de Solicitud o Renovación de la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas de acuerdo a lo establecido en la Resolución 36/2007 [17].

El capítulo sobre el **Otorgamiento de la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas** explica los plazos de tiempo establecidos para este proceso, que oscilan desde 45 días naturales hasta 225 días naturales. Se explica además el proceso de reinspección, como será, cuándo se cancela una solicitud y se dan las posibilidades de apelación.

En el capítulo 7, **Para la emisión de la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas** se presentan los documentos oficiales que emitirá el CECMED ante el otorgamiento de un Certificado de BPC.

Seguidamente en el capítulo **De los Certificados de Buenas Prácticas Clínicas emitidos** se aborda cómo se procederá para solicitar la inclusión de un nuevo sitio o servicio y cómo se realizará este proceso por parte del CECMED.

También se explican las pautas para la Renovación de los Certificados, se aclaran las condiciones que debe cumplir la institución para solicitar este proceso y se detallan los documentos a presentar para iniciar este trámite.

Por último se detallan las causas que pueden llevar a la cancelación de un Certificado de BPC, dentro de las que se incluye la violación de los principios de las BPC, caso en el que no se procede a la renovación correspondiente si la institución lo solicita.

Se incluyó un capítulo relacionado con las **Disposiciones Generales,** en el cual se plantea que el Director del CECMED es la persona autorizada y con la facultad legal para actuar en representación del MINSAP para otorgar o denegar un Certificado de Buenas Prácticas Clínicas, que la Institución certificada tendrá la responsabilidad legal de mantener las condiciones en virtud de las cuales le fuera otorgado el Certificado de Buenas Prácticas Clínicas y según la documentación presentada y el resultado de la inspección realizada por el CECMED, que se otorgará el certificado una vez concluidos y cumplimentados todos los aspectos contemplados en los presentes requerimientos y que su vigencia será de 3 años como máximo.

En el capítulo de **Disposiciones Transitorias** se expresa la decisión del CECMED de otorgar, una vez que se haya realizado la inspección correspondiente, el Certificado de BPC a aquellos sitios o servicios que en el momento de la emisión de estos requerimientos regulatorios, se tengan las evidencias necesarias del cumplimiento de los requisitos establecidos.

Se declara además el cumplimiento íntegro del proceder propuesto, para el resto de las instituciones que soliciten la certificación de las BPC.

En la **Bibliografía** se puede observar la actualidad y vigencia de la literatura revisada para la elaboración de esta propuesta de documento regulatorio.

En los **Anexos** se incluyen el Modelo de Solicitud y el instructivo detallado para su llenado, el Expediente del Sitio Clínico con toda la documentación e información que se debe entregar relacionada con la institución, sitios y/o servicios clínicos a certificar así como los requisitos de formato que se deben tener en cuenta para la conformación y presentación de este documento. Se anexa además el formato del Certificado de Buenas Prácticas Clínicas donde se detalla cómo será la codificación del mismo.

El 21 de junio del presente año, se realizó un taller con los promotores e instituciones que realizan ensayos clínicos en el país, para la divulgación e intercambio de criterios sobre este proyecto. Asistieron 40 personas y se otorgó un plazo de 45 para la recepción de todas las ideas, sugerencias y comentarios acerca del documento presentado y discutido en este taller.

Conclusiones

Se realizó una evaluación del PNIEC que demostró que el CECMED cuenta con la experiencia, fortaleza y herramientas suficientes para asumir el Sistema de Certificación de Buenas Prácticas Clínicas y se elaboró el proyecto de Requerimientos para la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas, el cual fue aprobado este año.

Referencias Bibliográficas

93. CECMED (Cuba). Regulación No. 20/2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: El Centro. 2000.
94. Orta SD, Sánchez CA, Pérez RO, Sánchez R. Regulación No. 21-2000. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. CECMED. 2000.
95. Programa Nacional de Inspecciones a Ensayos Clínicos (PNIEC).I.:20.01. Cuba CECMED. 2002
96. Resolución Ministerial 170-00. Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y Diagnosticadores. Cuba. CECMED. 2000.
97. Statistical Principles for Clinical Trials. ICH. International Conference Harmonization. 2000.
98. Review of existing documents on planning, performance and assessment of clinical studies on vaccines. World Health Organization. 1999.
99. Manual de Organización y Procedimientos Hospitalarios, Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. OMS. 1999.
100. Manual de Acreditación de Hospitales Polivalentes de la República de Cuba, Comisión Nacional. MINSAP. 1995.
101. Health Products and Food Branch Inspectorate. Policy Inspection Strategy for Clinical Trials. Canada. 2002.
102. How to prepare for an inspection for GCP by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): a Guide for NHS organisation that sponsor or host clinical trials of medicines products. NHS. 2006.
103. Coordination of GCP Inspection Services. European Medicines Agency Inspections. EMEA. 2005.
104. Orta SD, Ortega G. Regulación No. 26-2000. Requerimientos para Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes. La Habana, Cuba. CECMED. 2000.
105. Orta SD, Glez C, Cartaya J. Regulación No. 18-07. Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Cuba. CECMED. 2007.
106. Orta SD, Cartaya J, Sánchez CA. Regulación No. 27-2000. Requerimientos para Ensayos Clínicos Fase I y II con Productos en Investigación destinados al Tratamiento de Cáncer y SIDA. Cuba. CECMED. 2000.
107. Ortega G, Orta SD, Cartaya J, Regulación No. 52-08 Requerimientos para la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas. Cuba. CECMED. 2008.
108. Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP) Guidance for implementation. OMS. Ginebra. 2005.
109. Resolución Ministerial 36/2007 Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios para los Servicios Científico-técnico que presta el CECMED. Cuba. CECMED. 2007.

Tabla 1. Trámites de Autorización de Ensayos Clínicos e Inspecciones realizadas. Años 2001-2007.

Años	Ensayos Clinicos Autorizados	Auditorias	
		Cantidad	Porcentaje (%)
2001	29	3	10
2002	38	5	13
2003	39	7	19
2004	34	9	31
2005	47	13	38
2006	55	17	45
2007	17	7	70
TOTAL	259	61	28

Tabla 2. Inspecciones realizadas en dependencia de la fase de los Ensayos Clínicos autorizados. Años 2001-2007

Años	Fase					Total
	I / BE	I /II	II	III	Piloto	
2001	2	1	-	-	-	3
2002	1	-	3	1	-	5
2003	2	-	5	-	-	7
2004	4	-	5	-	-	9
2005	-	2	6	4	1	13
2006	4	2	5	6	-	17
2007	3	-	4	-	-	7
TOTAL	16	5	28	11	1	61

Tabla 3. Cumplimiento de las BPC en las inspecciones realizadas. Años 2001-2007

Años	Fase			Total
	Aceptable	Parcial	Incumplimiento	
2001	3	-	-	3
2002	5	-	-	5
2003	1	-	6	7
2004	8	-	1	9
2005	9	3	1	13
2006	7	7	3	17
2007	3	4	-	7
TOTAL	36	14	11	61

Tabla 4. Cumplimiento del PNIEC. Años 2001-2007

Años	Tipo de inspeccion		Etapa de ejecucion		
	Completa	Seguimiento	Planificada	Ejecución	Finalizado
2001	3	-	-	3	-
2002	5	-	1	4	-
2003	7	-	1	6	-
2004	9	2	-	9	-
2005	13	1	1	12	-
2006	17	-	2	14	1
2007	5	2	-	7	-
TOTAL	61	5	5	55	1

EVALUACIÓN DEL DESARROLLO CLÍNICO-FARMACOLÓGICO DE LAS VACUNAS TERAPÉUTICAS EN CÁNCER Y SIDA

Judith D. Cartaya López, S. Deybis Orta Hernández

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

La importancia de las vacunas terapéuticas (VT) dentro de la inmunoterapia moderna, demanda el perfeccionamiento de mecanismos que garanticen un nivel de exigencia y flexibilidad por las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM**)** a la estrategia de desarrollo clínico, con vistas a su llegada al mercado a la mayor brevedad, con calidad, seguridad y eficacia demostrada. El objetivo de este trabajo fue elaborar los puntos a considerar en el proceso de evaluación clínica de las VT, en cáncer y SIDA. Para ello se realizó revisión bibliográfica, análisis cuanticualitativo de las VT ensayadas en el país, y la identificación de los aspectos más problemáticos y relevantes en la estrategia de desarrollo clínico. La caracterización mostró un total de 57 trámites autorizados, con 7 VT con diferentes antígenos. Se confeccionó una página Web con el entorno normativo para VT, y se le incluyó el documento elaborado con los puntos a considerar en la estrategia de evaluación clínica.

Palabras claves: vacunas terapéuticas, cáncer, SIDA

Introducción

La importancia que revisten las vacunas terapéuticas (VT) dentro de la inmunoterapia moderna, está basada fundamentalmente en una valoración riesgo - beneficio favorable a estas vacunas desde el punto de vista ético, así como la función de lograr un efecto terapéutico que, aunque no sea curativo, redunde en la mejoría de la calidad del proceso defensivo contra la enfermedad (poco potencial reactogénico secundario, en comparación con otras terapias utilizadas en las enfermedades), disminución de sus secuelas o gravedad, prevención de complicaciones y extensión de la misma [1].

La historia del desarrollo de las VT, luego de las fallas experimentadas con las 3 VT registradas en Hungría, Australia y Canadá, presenta un estado de emergencia universal. Reportes recientes giran alrededor de aproximadamente 12 (6%) candidatos en fase II/III o III, y se mencionan entre los más prometedores en cáncer Canvaxin de CancerVax en Canadá, Insegia de Aphton en Francia, las vacuna de GMK de Progenies, Theratope de Biomira y en VIH/SIDA AIDSVAX de VaxGen, estas últimas de EE.UU.

Así, de este modo, se espera un pronunciamiento de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM) del primer Mundo y fundamentalmente de la FDA (USA Food Drug Administration) que aún no ha autorizado su primer Registro y por tanto el crecimiento dinámico en el mercado de las VT, con la probabilidad de que alcancen el mercado unos 20 productos antes del 2010 [2-5].

El desarrollo acelerado de la industria Biofarmacéutica en el ámbito internacional en este sentido, va aparejado de estrategias que garanticen el desarrollo de los productos en investigación y estas a su vez se sustentan en el entorno normativo general y en el incremento de las exigencias y requerimientos en particular a los productos biológicos y biotecnológicos, brindados por las distintas ARM del 1er mundo; sin embargo, hasta el momento no consta un documento regulador especifico relativo a la evaluación clínica de las VT [6-10].

Los aspectos anteriormente expuestos condicionan la necesidad de revisar los elementos que se agrupan en el ámbito regulador y definir explícitamente los aspectos principales a considerar para la evaluación clínica, de modo tal, que el proceso investigación - desarrollo tenga un paso más ágil por las ARM, para este tipo de productos.

En la actualidad la ARM cubana, tiene acumulada una experiencia, dada por el desarrollo de la industria Biofarmacéutica en el proceso de investigación - desarrollo de VT, identificación de la estrategia de evaluación a desarrollar en este tipo de productos y evaluación de los estudios clínicos y sus resultados [11, 12].

Esto posibilita la realización de este trabajo investigativo donde se propone la elaboración de los puntos a considerar en el proceso de evaluación clínica de las VT, en cáncer y SIDA en Cuba, que permitan darle el requerido nivel de exigencia y flexibilidad a la estrategia de desarrollo clínico de las VT, para que estas puedan llegar al mercado y a los pacientes a la mayor brevedad, con calidad, seguridad y eficacia demostrada, atendiendo a los estándares internacionales más actuales.

Métodos

El trabajo se inició con una amplia revisión bibliográfica internacional en las diferentes fuentes de información que incluyeron los siguientes sitios Web:

www.fda.gov/cber/index.html
www.who.int/en
www.ich.org
www.emea.eu.int/index/indexh1.html

de donde se extrajeron Regulaciones, Normativas, Guías, Pautas, y consideraciones internacionales a tener en cuenta para la evaluación clínica de VT.

Se revisó la base legal y normativa nacional que ampara la evaluación de estas vacunas en el país. Al respecto se clasifican, teniendo en consideración su diversidad, volumen y tipo de información asociada a la temática.

Se confeccionó, para su consulta, un documento con formato Web en que se utilizó programa Macromedia Dreamweaver MX 2004, versión 7.0; con el compendio de los documentos normativos que amparan la evaluación de VT.

Se realizó el análisis cuanti-cualitativo de las características de las VT, y de la información clínica que aparece en los protocolos autorizados, atendiendo a las variables: Total de Trámites, Tipo de trámite de ensayos clínicos, Fases de los Ensayos, Tipo de vacunas atendiendo al material de origen e Indicación terapéutica. Se tuvo en consideración la complejidad de los diseños de los estudios autorizados (población, solapamiento de las etapas, métodos estadísticos, variables de respuesta), teniendo en cuenta la estrategia de evaluación clínica propuesta y las condiciones para la realización de los estudios clínicos; los aspectos relacionados con la evaluación de la inmunogenicidad, en dependencia del tipo de repuesta, influencia en la respuesta antitumoral, y correspondencia con la dosis; el valor de la evaluación de variables subrogadas en la respuesta clínica de los pacientes, considerando la sobrevida libre enfermedad, tiempo a la progresión, la calidad de vida, y la prolongación de los ciclos de tratamiento con la triterapia antirretroviral, dentro de los principales resultados favorables en estas vacunas; la importancia de la validación de las técnicas de determinación de los biomarcadores y las técnicas imagenológicas; así como la oportunidad y nivel de completamiento de la información que se presenta en el proceso de solicitud de autorización de comercialización.

Toda la información obtenida se ordenó y clasificó para un procesamiento estadístico descriptivo mediante números y porcentajes. Los resultados se presentan mediante cuadros, tablas y gráficos con el propósito de facilitar su mejor compresión.

Se identificaron los aspectos más importantes a tener en consideración en la estrategia de desarrollo clínico de las VT, tomando en cuenta las normativas y regulaciones que amparan el proceso de evaluación clínica de estas vacunas, nacional e internacionalmente, así como los aspectos mencionados anteriormente en la evaluación cualitativa, la experiencia en el proceso de evaluación clínica y la magnitud y complejidad de este proceso en el CECMED en el último decenio.

Sobre la base de los resultados obtenidos y la identificación de los aspectos mencionados anteriormente se elaboró el proyecto del documento normativo que establece los puntos a considerar en la estrategia de evaluación clínica de las vacunas terapéuticas en Cáncer y SIDA.

Resultados y discusión

En la revisión del estado del arte y ámbito regulador, se observó que aún no existen documentos normativos específicos para la evaluación clínica de VT en Cáncer y SIDA. A los efectos, se identifica un entorno regulador general que conforma la base científica y metodológica para la evaluación de productos en desarrollo que es aplicable y un entorno regulador específico, que contiene las consideraciones y orientaciones para realizar la evaluación clínica de los productos en I+D, en este tipo de enfermedades, incluyendo algunos aspectos relacionados con el origen y variabilidad de los productos, con el tratamiento especial de vacunas, aspectos estadísticos para su evaluación, estrategias y mecanismos flexibles que faciliten una rápida introducción de nuevas opciones terapéuticas en la practica clínica habitual, entre otros [13-27].

El compendio de estos documentos normativos a que se ha hecho referencia, fue incluido en una página Web "Entorno Normativo para Vacunas Terapéuticas en Cuba", que en su presentación inicial contiene una introducción al tema, vínculos con las tres principales indicaciones desarrolladas en Cuba y vínculos que acceden a otras páginas, las cuales contienen todos los documentos normativos de FDA, EMEA, ICH, OMS y Cuba. Fig. 1.

La evaluación cuantitativa de los ensayos clínicos y modificaciones realizadas permite conocer el comportamiento y magnitud de los estudios realizados con las VT en el decenio 1997-2006, el desempeño de la Industria Biofarmacéutica que desarrolla este tipo de productos, representado fundamentalmente por el Centro de Inmunología Molecular, y el Centro de Ingienería Genética y Biotecnología y la experiencia del CECMED en su evaluación.

En la Tabla 1 se muestra el ascenso escalonado, que recorre desde 26 estudios en 1997 hasta 55 en el 2006, con un promedio de 34 ensayos clínicos anuales. El 70% representa el número elevado de productos biológicos, la cuarta parte (23,8%), fueron realizados con VT, con particular evidencia de acumulo de resultados en la estrategia de evaluación clínica, en los años 2000 y 2006.

Es creciente el interés logrado en este campo, liderado por los países del primer mundo, que consiguieron incrementar el registro en las bases de datos a más de 200 candidatos distintos con la participación de alrededor de 85 compañías dedicadas a este perfil en el mundo [2, 6].

Los estudios realizados según fase de desarrollo y tipo de producto, se describen en la Tabla 2. Se han autorizados 7 tipos de vacunas.

El mayor volumen corresponde a 2 vacunas de gangliósidos, basadas en un antígeno tumor especifico y un antígeno tumor asociado respectivamente, con 28 ensayos. Ambas han mostrado buenos resultados de seguridad e inmunogenicidad hasta fase II en tumores como melanoma y colon y mama. En esta última actualmente hay en curso 2 estudios de fase III, en pacientes operadas como tratamiento adyuvante para evaluación de eficacia de supervivencia libre de eventos y en escenario metastásico para incremento supervivencia global, tiempo a la progresión. Uno de los proyectos recorre una nueva dirección, en SIDA, donde se intenta demostrar que la estimulación de la respuesta inmune contra gangliósidos, disminuirá su expresión en la célula y bloquearía una entrada del virus.

Un desarrollo similar es experimentado por la vacuna de proteína recombinante, que contiene al EGF humano recombinante, que provoca estimulación sobre el crecimiento de líneas celulares de tumores dependientes de EGF. La misma tiene 9 trámites hasta la fase III, en el que se evalúa eficacia en supervivencia, respuesta antitumoral, calidad de vida y toxicidad con respecto al tratamiento de soporte, en cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados III b o IV, con respuesta objetiva a primera línea de tratamiento oncoespecífico.

Por su parte, una vacuna anti-idiotipo que contiene AcM anti-Id murino de la subclase IgG1, altamente específico contra AcM que reconoce al gangliósido N-glicolilado y antígenos presentes en melanoma, carcinomas mamarios y tumores de pulmón, similar a la mayoría que utiliza este modelo; tiene 17 trámites de estudios realizados hasta la fase II (29,5%) que tiene en curso 2 estudios para determinar incremento de sobrevida y tiempo de progresión y toxicidad en carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

Otros candidatos novedosos con desarrollo más incipiente en evaluación de seguridad corresponden a 2 vacunas basadas en péptido en fase I indicado lesiones cervicales de alto grado, y adenocarcinoma de próstata en estadio III/IV y vacuna de vector viral recombinante, objeto de prueba de concepto, en SIDA, suman una pequeña cantidad de apenas 3 trámites para un 8%.

Este análisis indica cuánto se ha avanzado en el proceso de I+D en este tipo de vacunas, y cuán cercano se encuentra al inicio del proceso de Registro Sanitario para algunos de los productos en investigación, y su posible impacto en la comercialización, que generalmente conlleva cambios en la terapéutica nacional y en el cuadro de morbi-mortalidad del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Un resultado del análisis de los ensayos clínicos con VT, es la identificación de ciertas particularidades en su tránsito por las tres fases tradicionales de evaluación clínica relacionadas con:

Características propias de las moléculas (naturaleza biológica, complejidad molecular, producción, características de los componentes de su formulación) [6-8, 10].

Racionalidad de los datos de seguridad e inmunogenicidad en los estudios laboratorios y animales preclínicos (grado de novedad, poco conocimiento actual de su perfil farmacológico y blanco terapéutico, optimización de los esquemas de tratamiento) como base en el diseño de los estudios de la actividad farmacológica [3,6-8, 15, 19, 23, 24].

Aspectos relacionados con la selección del diseño de los estudio (aspectos éticos de la investigación relacionados con la población diana, y características de la enfermedad), estudios en poblaciones especiales, utilización de placebo, solapamiento de las fases (I/II, II/III) [13, 15, 19, 24].

Evaluación de la inmunogenicidad humoral y celular (anticuerpos específicos, incluyendo CTL, reacción contra el tumor o la cepa del virus, subtipos o clases de anticuerpos, y las subpoblaciones linfoides, patrón de citoquinas) [15, 19, 24].

Identificación apropiada de los marcadores biológicos que se necesitan para la evaluación de las propiedades farmacodinámicas, y el empleo de técnicas validadas para estas determinaciones (ELISPOT, citometría de flujo ELISA y Wester Blots, técnicas confiables para la determinación de carga viral y conteo de CD4), así como técnicas imagenológicas de alta sensibilidad estandarizadas, biopsias de tejidos [3, 15, 18, 21].

Endpoint para evaluar efecto terapéutico o eficacia protectora o ambos; valor e impacto de las variables subrogadas. Demostración de Eficacia [15-17, 19-22, 24].

La evaluación estadística frecuentista o bayesiana, o ambas, con la aplicación de nuevos métodos (adaptativos) [25-27].

Intercambios sistemáticos con la Industria de la estrategia de evaluación clínica y durante las fases de los estudios y la evaluación caso a caso si es necesario.

Otro resultado de este trabajo es la elaboración del proyecto que contiene los puntos a considerar en la estrategia de evaluación clínica de las vacunas terapéuticas en cáncer y SIDA, que tiene como base los resultados antes mencionados, relacionados con el amparo normativo escaso y poco especifico para las VT, en especial en las indicaciones de cáncer y SIDA, estado de emergencia en el proceso de I+D de VT, novedad y potencialidades de esta estrategia en el tratamiento de procesos crónicos, los aspectos identificados que requieren de un manejo diferenciado durante la estrategia desarrollo de estos productos, las demandas de la Industria Biofarmacéutica del perfeccionamiento de los mecanismos regulatorios.

El proyecto contiene 10 capítulos, a saber:

Contenido, en el que se incluye el índice, con los acápites que se desarrollan y su ubicación en el documento.

Fundamentación, que aborda las generalidades de las VT, antecedentes en el entorno normativo específico nacional y la necesidad de optimizar el proceso de I+D y agilizar el paso por la ARM en la evaluación clínica de las VT.

Principales problemáticas en la estrategia de evaluación clínica, que refleja la situación que presenta el campo de desarrollo de las VT, basado en el estado del arte y ámbito regulador nacional e internacional. La prioridad que ha ganado este tema, objeto de debates científicos por la Industria de las experiencias en el desarrollo de las diferentes estrategias, su aplicabilidad en cáncer y SIDA, y características de la evaluación clínica.

Principales aspectos a considerar en la planificación de los ensayos clínicos con VT, que tratan un total de 9 aspectos generales y particulares en la planificación de los ensayos, relacionados con el cumplimiento de las normativas éticas, BPC, y regulación de autorización de ensayos clínicos vigentes, que garanticen el cuidado adecuado de los sujetos y la validez de los resultados de las evaluaciones.

Sobre el diseño de los ensayos clínicos con VT en cáncer y SIDA. Se abordan los aspectos generales y particulares del diseño de los estudios exploratorios y confirmatorios en la estrategia de evaluación clínica. Se tratan los elementos comunes y particularidades en el diseño de los estudios según la indicación, objetivos por fase, así como la complejidad de la evaluación de la inmunogenicidad desde las fases iniciales. Como novedoso se plantea explícitamente la utilización de diversos diseños en las fases iniciales y el solapamiento de las fases, la inclusión del empleo de diseños estadísticos no frecuentistas, utilizando métodos adaptativos (análisis bayesiano) en las fases II y II/III, y uso de diseños aleatorizados controlados en los estudios confirmatorios.

Consideraciones sobre la población en estudio. Se resumen las características de la población, planteadas en las diferentes etapas, así como los criterios diagnósticos para la selección de los pacientes para los ensayos clínicos.

Consideraciones sobre las variables de respuesta en los ensayos clínicos con vacunas terapéuticas en cáncer y SIDA. Se resumen las principales bases en el análisis de las variables directas y las subrogadas validadas para evaluar beneficio clínico en cada una de las indicaciones.

*Consideraciones sobre la evaluación de toxicidad. S*e plantean las generalidades para la seguridad y la utilización de los métodos reconocidos para su evaluación.

En Otras consideraciones se puntualizan las bases para iniciar el proceso de registro de estos productos sobre evidencias de beneficio clínico, así como otras consideraciones relacionadas con los estudios de farmacovigilancia y estudios internacionales como aval de eficacia y seguridad del producto

Bibliografía. Se relaciona la bibliografía consultada para la elaboración del proyecto y su posible consulta en la pagina Web.

En Anexos, se incluye la terminología propia de la temática utilizada en el proyecto.

Este documento no tiene un carácter legal, ni se considera de obligatorio cumplimiento, sin embargo, constituye una guía tanto para los especialistas de la Industria Biofarmacéutica, Instituciones, Centros Coordinadores de Ensayos Clínicos, como para los especialistas de la ARM cubana, que participan en el proceso de evaluación clínica de las VT.

Conclusiones

Se confeccionó una página Web, "Entorno Normativo para Vacunas Terapéuticas en Cuba", que contiene regulaciones, normativas, pautas y guías que pueden conformar el entorno normativo aplicable a VT en Cáncer y SIDA, para facilitar la consulta de esta temática.

El análisis cuantitativo de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos, en el último decenio en el CECMED, indica un total de 57 trámites de ensayos clínicos con VT, 54 pertenecen a los estudios de fase I (24), I/II (8), y II (22), muestra de la complejidad de los estudios exploratorios.

La estrategia de evaluación clínica de las VT evidencia resultados satisfactorios que se manifiestan en el número elevado de ensayos clínicos que se encuentran en etapa de ejecución en la actualidad. Se evaluaron un total de 7 VT con diferentes antígenos (proteína recombinante (1), anti-idiotipo (1), gangliósido (2), vectores virales (1) y péptidos (2)) con 41 ensayos clínicos en 8 localizaciones de cáncer y VIH/SIDA.

Con la evaluación cualitativa de la actividad de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos, se identificaron los aspectos más problemáticos y relevantes que deben ser considerados en el desarrollo clínico de las VT.

Se elaboró un proyecto de documento normativo "Puntos a considerar en la estrategia de evaluación clínica de las vacunas terapéuticas en Cáncer y SIDA", herramienta muy útil para el diseño de la estrategia de evaluación clínica de las VT, a la disposición de todos los involucrados, con la planificación, ejecución, control y seguimiento de ensayos clínicos en este tipo de productos.

Recomendaciones

1. Incorporar a la mayor brevedad posible en la página WEB del CECMED, la nueva página "Entorno Normativo para Vacunas Terapéuticas en Cuba", y garantizar la actualización sistemática del mismo.
2. Conforme las posibilidades darle carácter legal al documento normativo elaborado para que forme parte del ámbito regulador que respalda la actividad de registro Sanitario y Ensayos Clínicos en el CECMED.

Rferencias bibliográficas

110. Cartaya J, Orta SD. Amparo normativo para las vacunas terapéuticas en Cuba. Evaluación del desarrollo clínico-farmacológico en los últimos 7 años. CECMED, Anuario Científico 2005: 11-13.
111. Girard M. Therapeutics vaccines against HIV and cancer. Vaccine 2002; 20: 355-370
112. Cheng Ben. HIV Therapeutic Vaccines-Moving the Field Forward.2003. Disponible en: www.hivforum.org/projects/therapeutic-vaccines.html
113. Therapeutic Vaccines More Trials and Tribulations. Premiun Report. 2005. Disponible en: www.bioportfolio.com/cgi-bin/acatalog/info_250.html
114. BioMarket Group AB-Can therapeutic vaccines fulfill their promise?.2006. Disponible en: http://www.redorbit.com/news/health/368440/can_therapeutic_vaccines_fulfill_their_promise
115. EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on Clinical evaluation of New Vaccines. London. 1998. Disponible en: www.emea.eu.int
116. Guía sobre la comparabilidad de productos medicinales que contienen proteínas derivadas de biotecnología como sustancia activa. Anexo sobre consideraciones clínicas y no clínicas. 2003. Disponible en: www.emea.eu.int
117. Indicadores de la OMS para el Estado del Sistema Regulador de Vacunas y el Control de las seis Funciones Básicas. 2001. Disponible en: www.who.int/en/
118. ICH. Harmonized Tripartite Guidelines. General Considerations for Clinical Trials. (E6). 1997. Disponible en: www.ich.org
119. FDA. Guidance for Industry. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. U.S. Food Drug Administration. USA.1998. Disponible en: www.fda.gov
120. Orta SD, Cartaya J, Ortega G. La evaluación clínica y su ámbito regulador. CECMED, Anuario Científico 2003: 12-14.

121. Reg. No27/2000 Requerimientos para Ensayos Clínicos Fase I y II con Productos en Investigación Nacionales destinados al Tratamiento de Cáncer y SIDA. CECMED. MINSAP. Cuba 2000. Disponible en: www.cecmed.sld.cu
122. Guía sobre desarrollo clínico de productos medicinales para el tratamiento de la infección por VIH. 2005. Disponible en: www.emea.eu.int
123. Council Regulation (EEC) 2309/93. Accelerated Evaluation of Products Indicated For Serious Diseases. 2001 Disponible en: www.emea.eu.int
124. Evaluation of anticancer medicinal products in man. Note for Guidance, 2005. Disponible en: www.emea.eu.int
125. Programa de evaluación acelerada de drogas, diseño, desarrollo y revisión. 2003 Disponible en: www.fda.gov
126. Johnson JR et al. End Points and United States Food and Drugs Administration Approval of Oncology Drugs. Journal of clinical Oncology 2003; 21: 1404-1411.
127. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements. Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. 2002 Disponible en: www.fda.gov
128. Osmanov S. Approaches to the development of broadly protective HIV vaccines: challenges posed by the genetic, biological and antigenic variability of HIV-1 WHO-UNAIDS report, Geneva. AIDS 2001, 16: W1-W25.
129. Scientific considerations for the regulation and clinical evaluation of HIV/AIDS preventive vaccines. WHO-UNAIDS Report, Geneva Switzerland. AIDS 2002, 16: W1-W11.
130. ICH. The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions. (E1A), 1995 Disponible en: www.ich.org
131. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer drugs and Biologics 2007. Disponible en: www.fda.gov
132. The HIV/AIDS vaccine researchers' orientation to the process of preparing a US FDA application for an investigational new drug (IND): what it is all about and how you start by preparing for your pre-IND meeting. Vaccine 2002; 20, 1261-1280. Disponible en: http://www.sciencedirect.com
133. Meeting National and Regional Frameworks to Support HIV Vaccine Development in Developing Countries.2004. Disponible en: www.who.int/en/
134. Kummar et al. Compressing drug development timelines in oncology using phase '0' trials Nature Reviews Cancer 2007; 7: 133-138, Disponible en: http://www.nature.com/nrc/journal
135. Chang M. Adaptive Design for Clinical Trials. Invited paper for International Symposium on applied stochastic Models and Data Analysis, France 2005, 1252-1261. Disponible en: http://asmda2005.enst-bretagne.fr/IMG/pdf/proceedings/1251.pdf
136. Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptative design, 2007. Disponible en: www.emea.eu.int

Tabla 1. Trámites de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos en Vacunas Terapéuticas. CEC-MED. 1997 – 2006.

AÑOS	TRAMITES				
	AEC y MOD (Total)	AEC y MOD Biológicos		AEC y MOD Vacunas Terap.	
	Cantidad	Cantidad	Porcentaje(%)	Cantidad	Porcentaje(%)
1997	26	18	69,2	3	16,6
1998	34	25	73,5	5	20,0
1999	17	13	76,5	1	7,7
2000	33	26	78,8	14	53,8
2001	29	22	75,9	6	27,3
2002	33	21	63,6	7	33,3
2003	35	26	74,3	5	19,2
2004	34	23	67,6	5	21,7
2005	47	29	61,7	2	6,9
2006	55	37	67,3	9	24,3
TOTAL	343	240	70	57	23,8

Leyenda: AEC: Autorización de Inicio de Ensayo Clínico MOD AEC: Modificación de AEC.

Los porcentajes están calculados por columna (Biológicos/ AEC Total y Vacunas Terapéuticas/ Biológicos)

Tabla 2. Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos en VacunasTerapéuticas según Fase y Tipo de Producto. CECMED. 1997 – 2006.

Producto	Fases AEC y MOD					Total	
	PIL	I	I/II	II	III	Cantidad.	Porcentaje%
Proteina recombinante (1)	4	1	1	2	1	9	17,6
Anti–idiotipo (1)	2	7	2	6	0	17	29,5
Gangliósidos (2)	3	4	5	14	2	28	54,9
Vectores Virales (1)	1	0	0	0	0	1	1,8
Péptidos (2)	0	2	0	0	0	2	7,1
TOTAL	10	14	8	22	3	57	100

Leyenda: AEC: Autorización de Ensayo Clínico MOD AEC: Modificación de AEC

1

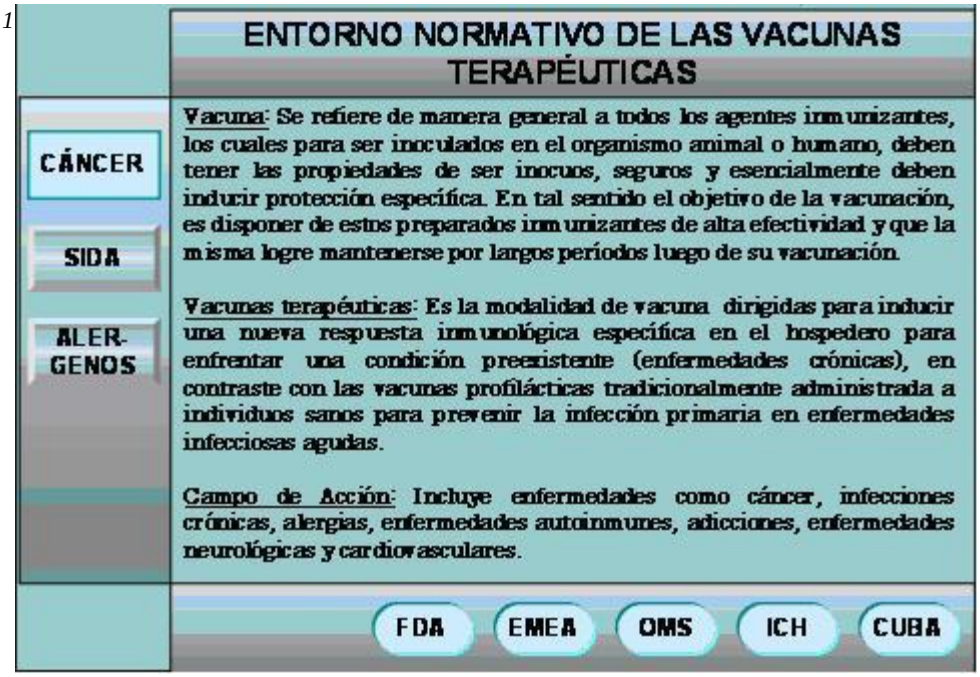


Fig. 1 Presentación de la Página Web "Entorno Normativo para Vacunas Terapéuticas en Cuba".

FUNDAMENTACIÓN, DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UNA REGULACIÓN CUBANA SOBRE EL MÉTODO DE DISOLUCIÓN

Graciela Aymée Pérez Ramos, Celeste Aurora Sánchez González

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

Resumen

Los estudios de disolución han evolucionado mucho en las últimas décadas, han sido siempre un elemento de calidad para el desarrollo y control de calidad de los medicamentos para evaluar formulaciones y distintos tipos de cambios, comprobar la estabilidad, y más recientemente para alertar sobre problemas potenciales de biodisponibilidad. Hoy día, son considerados en muchos casos un sustituto de los estudios *in vivo*, para demostrar equivalencia e intercambiabilidad terapéutica entre dos medicamentos. El objetivo de la investigación fue diseñar una regulación sobre las exigencias y política para el ensayo de disolución para el Registro, que pudiera servir de guía a los especialistas de la Industria Farmacéutica Cubana, que fabrican cápsulas y tabletas de liberación inmediata y absorción sistémica para el ensayo de disolución como índice de calidad o equivalencia *in vitro*, aplicable también al registro y en particular, realizar un diagnóstico de la calidad de este tipo de producto del Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) del país y proponer en consecuencia su estrategia de implementación.

Se caracterizaron los 184 medicamentos de producción nacional pertenecientes al Cuadro Básico Nacional en estas formas farmacéuticas de Medicamentos, en prioridad o relevancia terapéutica según el sistema de clasificación de medicamentos recomendada por la OMS denominado VEN y nivel de riesgo sanitario, Se estudió el respaldo de calidad para los índices de referencia de calidad, ensayo de disolución y su metodología y perfiles de disolución.

Los datos fueron captados mediante consulta de archivos y encuestas a fabricantes, se vaciaron en hojas de cálculo de Excel y fueron procesados asociando variables y confeccionando tablas. Se identificó un grupo de 12 productos con el mayor peligro para la salud humana, en cuanto a la asociación relevancia terapéutica/riesgo sanitario y sus fabricantes.

Los indicadores de calidad estudiados arrojaron que el 66,8% de los productos, tienen su calidad referenciada internacionalmente por las farmacopeas oficiales y que la USP es la referencia más utilizada con el 39,7% de los casos. El ensayo de disolución se aplica en el 67,4% de los productos en estudio y su metodología obedece a farmacopeas en el 81%, mientras que los restantes se realizan a partir de técnicas de fabricante aprobadas por el CECMED.

Aunque los perfiles de disolución no han sido hasta el presente una exigencia reguladora, el 29% de los productos tienen caracterizada la liberación del IFA desde la forma farmacéutica mediante perfiles.

Se diseñó una regulación sobre los estándares que debe alcanzar un método de disolución ajustada a las características y nivel de desarrollo de la industria farmacéutica cubana y la autoridad reguladora nacional, así como también se adoptaron las tendencias internacionales más actualizadas, para colocarla al alcance que se le atribuye hoy a este método de ensayo. La regulación sobre disolución constituye en la actualidad una normativa aprobada desde el 2007 y disponible como herramienta para ser aplicada a los productos nacionales y extranjeros que se registran en el país; en 11 capítulos recoge los principales aspectos a tener en cuenta a la hora de aplicar y/o diseñar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata, ya sea como criterio de calidad o para la demostración de intercambiabilidad terapéutica cuando proceda.

Tomando en cuanta la magnitud de los aspectos a superar y habiendo identificado la desigual distribución de productos y de carga de trabajo que se presenta entre los fabricantes nacionales, la estrategia de implementación de la regulación propuesta posee tres etapas para permitir que se cumpla de forma racional y evitar el colapso entre lo que se exige y lo que en realidad se puede alcanzar en corto, mediano y largo plazo.

Palabras claves: ensayos de disolución, demostración de equivalencia terapéutica in Vitro, calidad de tabletas y cápsulas.

Introducción

La prueba de desintegración fue descrita por primera vez en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) XIV, que fue oficial a partir del 1ro de noviembre de 1950. En su momento, jugó un rol muy importante, no obstante, la misma era aún muy limitada. La introducción de procesos de producción con tecnologías más complejas y la introducción en el mercado de un gran número de moléculas con características físico-químicas y terapéuticas muy diferentes, requería de una prueba que aportara más información y fuera capaz de diferenciar entre productos bien fabricados y productos mal fabricados, ya que comenzaron a aparecer problemas con tabletas que se desintegraban, pero que aún así, no producían los efectos terapéuticos esperados. La disolución se introdujo como ensayo aplicado a varias monografías en la USP XIX, farmacopea que alcanzó carácter oficial desde el 1ro de julio de 1975 [1].

La disolución del ingrediente farmacéutico activo (IFA) es un elemento indispensable para la absorción de los medicamentos que se administran por la vía oral y que persiguen la absorción sistémica y a su vez, de ésta depende su respuesta clínica. No aplica lo anterior a resinas, antidiarréicos, algunos laxantes y a otros que no se absorben.

El ensayo de disolución es el *índice de calidad* que toma como base la velocidad de disolución del(os) IFA(s) presente(s), midiendo la cantidad de IFA liberado en el tiempo, enlaza los ensayos físico-químicos con los de biodisponibilidad o disponibilidad *in vivo*. El procedimiento de esta prueba está bien establecido, y cuando está bien diseñado y se ejecuta siguiendo los lineamientos de las buenas prácticas de laboratorio, ha demostrado ser confiable y reproducible. Es una herramienta poderosa para la caracterización de la calidad de muchos medicamentos orales y de su desempeño *in vivo*, y es un parámetro que se convierte en el primer punto de observación cuando se presenta falta de seguridad y/o eficacia, para las formas farmacéuticas mencionadas, aunque por sí solo, no define la calidad. Ha generado cambios en las perspectivas reguladoras, y actualmente es un requerimiento clave para el desarrollo, registro y control de calidad [2] de las formas farmacéuticas tributarias del ensayo.

Durante las tres últimas décadas este ensayo ha evolucionado mucho; comenzó como un elemento de calidad durante el desarrollo y control de calidad de un medicamento para garantizar la calidad lote a lote de un producto, servir de guía para el tecnólogo que desarrolla nuevas formulaciones, asegurar la calidad del producto después de ciertos cambios post-registro, evaluar la estabilidad de las formas farmacéuticas que lo involucran y alertar sobre problemas potenciales de biodisponibilidad. Hoy día, es considerado en muchos casos un sustituto de los estudios *in vivo*, para demostrar equivalencia e intercambiabilidad terapéutica entre medicamentos.

Quiere decir, que el ensayo de disolución, una vez prueba tradicional de control de calidad, ha llegado a ser para muchos casos, un método de ensayo disponible para evaluar la equivalencia terapéutica de un producto, lo que se debe, en gran medida, a la disponibilidad de un equipo de prueba preciso, fuerte y confiable, y al conocimiento y entendimiento de la ciencia que sustenta la metodología de esta prueba; por ejemplo, la teoría en la que se basa el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Amidon para los ingredientes farmacéuticos activos [3].

Esto adquiere mayor importancia en el caso de los fabricantes cuyo presupuesto es limitado, como ocurre en los países en vías de desarrollo, ya que permite, a través de un método sencillo y económico, comprobar de manera efectiva la similitud entre dos productos a través de una comparación de perfiles de disolución de un producto de fuentes múltiples (genérico) con su respectivo producto de referencia (innovador o líder del mercado).

Si bien los procedimientos para llevar a cabo el experimento de velocidad de disolución, se describen en detalle en el capítulo general de la USP <711> Disolución [4], y en uno de los textos de Hanson, el *Handbook of Dissolution Testing* [5], los procesos para diseñar un ensayo de disolución capaz de cumplir con las expectativas actuales, están diseminados en cientos de documentos científicos que no pueden abarcar el tema en toda su dimensión, y por lo tanto, requieren de mucha iniciativa y análisis científico por parte de los investigadores.

Aunque en Cuba es oficial la USP, lo cierto es, que hasta la fecha de esta investigación, no existía un documento legal y actualizado para fijar el estándar de disolución a cumplimentar por los fabricantes nacionales y extranjeros interesados en registrar sus medicamentos en las formas farmacéuticas de tabletas y cápsulas de liberación inmediata, tanto a los fines de la demostración de calidad como de efectividad terapéutica. Es por ello que con este trabajo nos propusimos los siguientes objetivos:

General:

Diseñar una regulación sobre las exigencias y política para el ensayo de disolución para el Registro que pueda servir de guía a los especialistas de la Industria Farmacéutica Nacional y extranjera que fabrican cápsulas y tabletas de liberación inmediata que requieran como índice de calidad el ensayo de disolución.

Específicos:

Realizar un diagnóstico acerca del estado de calidad de las cápsulas y tabletas del cuadro básico de medicamentos de Cuba.

Proponer la estrategia de implementación para la regulación propuesta.

Materiales y métodos

Para realizar el diagnóstico de las necesidades del ensayo y el estado actual de su desarrollo se confeccionó una encuesta, que incluyó: nombre del producto, forma farmacéutica, fortaleza y como indicadores de calidad: especificación general de calidad con la que cumple el producto, si actualmente se realiza el ensayo de disolución, la metodología empleada para el mismo y la existencia de estudios de liberación a partir de sus perfiles.

Se distribuyó, para su aplicación, a los 6 fabricantes nacionales que producen las tabletas y cápsulas del Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) del año 2005 [6].

Se mantuvo la clasificación de los medicamentos, según la prioridad terapéutica con el sistema de clasificación de medicamentos recomendada por la OMS denominado VEN, vigente en el CBM y que divide los medicamentos en:

Vitales, como los que pueden salvar vidas, no pueden suprimirse sin graves consecuencias, o de importancia primordial en los servicios básicos de salud.

Esenciales, como los eficaces frente a problemas de salud que amenazan menos la vida, y sin embargo, son importantes.

Especiales, que tienen una distribución centralmente controlada, dirigida a determinados programas o servicios especiales.

No esenciales, que son empleados para problemas de salud menores o autolimitantes, o medicamentos que tienen un alto costo en relación con su eficacia.

Se clasificó el nivel de riesgo a partir de la metodología desarrollada por el Grupos de Trabajo Nacional sobre Intercambiabilidad Terapéutica de la Conferencia de Reglamentación Farmacéutica realizada en el año 2004 con motivo del XV Aniversario de la Fundación del CECMED, con los niveles 1, 2 y 3 para bajo, medio y alto riesgo respectivamente, donde:

Nivel de Riesgo 1: Bajo Riesgo, vitaminas, minerales, productos tópicos, digestivos y otros medicamentos no esenciales.

Nivel de Riesgo 2: Equivalente a Moderado Riesgo, incluye los demás grupos farmacológicos.

Nivel de Riesgo 3: Alto Riesgo, anestésicos generales y locales, coadyuvantes de la anestesia, antiarrítmicos, digitálicos, anticonvulsivantes, modificadores de la coagulación, citostáticos y metilxantinas.

Los datos compilados se revisaron con cada centro productor y fueron procesados con la ayuda de Hojas de Cálculo con en el Programa Excel de Microsoft Office, asociando variables y confeccionando tablas.

La regulación sobre disolución fue confeccionada siguiendo el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO). del CECMED 07.001. Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones [7]. En cuanto a forma y en cuanto a contenido, su diseño respondió a las necesidades identificadas conforme a las tendencias actuales para que el ensayo brinde adecuada respuesta, tanto a la calidad como a su potencialidad en la equivalencia terapéutica.

La estrategia de implementación para la regulación fue confeccionada a partir del volumen de productos por laboratorio productor y nivel y complejidad del trabajo a desarrollar, para lo que se analizaron las fortalezas y debilidades de cada productor en cada uno de los casos y un pronóstico del tiempo real en que pudieran superar las necesidades existentes.

Resultados y discusión

Fueron revisados los antecedentes reguladores en el país para el ensayo de disolución, y solamente en la regulación referida a los estudios de estabilidad [8] aparece como un índice de calidad obligatorio a evaluar a través del tiempo, en el caso de tabletas y cápsulas.

En el ámbito internacional fueron identificados los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [2, 9-12] y los de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) [13,14], como los más ilustrativos.

De los 802 productos presentes en el CBM del 2005, 280 (34 %) se formulan en forma de cápsulas o tabletas de acción sistémica, y por tanto son susceptibles de la determinación del índice de calidad disolución y 184 se fabricaron en el territorio nacional, lo que representa el 65,7%. Las elevadas cifras respaldan y justifican plenamente la necesidad de una regulación para el ensayo de disolución.

Las tabletas constituyen el 94% y las cápsulas el 6%. Su distribución por fabricante es en orden descendente para tabletas y cápsulas como sigue:

Tabletas: Lab. Reinaldo Gutiérrez (51,1%); Lab. Medsol (30,4%); Lab. Novatec (7,1%); Lab. Oriente (2,7%); CNIC (0,5%) y compartidos (2,2%).

Cápsulas: Novatec (3,3%) y Lab. 8 de Marzo (2,7%).

La clasificación de medicamentos por prioridad terapéutica arrojó como resultado que resultan Vitales el 31,5%, Esenciales el 57,1%, Especiales, el 2,2% y No Esenciales el 9,2%. Por otra parte, la clasificación según el riesgo terapéutico mostró que el 10,3% fueron de alto riesgo, de mediano el 78,8% y de bajo riesgo el 10,9%.

El trabajo respecto al respaldo de calidad se enfocó principalmente hacia los 12 medicamentos clasificados con la mayor importancia terapéutica (vitales) y el mayor riesgo sanitario (3), los cuales representan el 6,5% del total de productos en estudio, por ser los que más comprometidas pueden tener su seguridad y eficacia.

Los indicadores de calidad estudiados arrojaron que el 66,8% de los productos, tienen su calidad referenciada internacionalmente por las farmacopeas oficiales y el 33,2% poseen una especificación propia del fabricante. La USP es la referencia más utilizada con el 39,7%; la Farmacopea Británica (BP) se utiliza para el 25% y la combinación USP/BP, en el 2,3% de los casos.

El ensayo de disolución se aplica al 67,4% de los productos en estudio y su metodología se toma según farmacopeas en el 81%, mientras que para los restantes se realiza a partir de técnicas de fabricante aprobadas por el CECMED.

Los perfiles de disolución no han sido hasta el presente una exigencia reguladora, porque no son un parámetro de calidad obligatorio. No obstante, se encontró que casi el 29% de los productos tienen caracterizada la liberación del IFA desde la forma farmacéutica mediante perfiles, los que se han desarrollado básicamente debido a la exportación a otros países y la exigencia reguladora en ellos de perfiles de disolución.

Una vez caracterizado el entorno de manera general, se procedió a diagnosticar el respaldo de calidad para las formas farmacéuticas de tabletas y cápsulas de acción sistémica, donde se conjugaron los elementos de mayor prioridad terapéutica y riesgo sanitario, que presentaron las siguientes características:

El 50% se libera con especificaciones de calidad de Farmacopea y el otro 50% mediante técnicas del fabricante aprobadas por el CECMED, y se determina la disolución al 58%, mientras que el resto se liberan sobre la base de un ensayo de desintegración.

La disolución se realiza en la mayoría de los casos siguiendo técnicas oficiales y los perfiles de disolución están realizados aproximadamente al 17% de los productos de este importante grupo.

La magnitud de las dificultades para implementar el ensayo por sus laboratorios fabricantes se identificó en la misma proporción de la cantidad en la que se agrupan para su elaboración, fundamentalmente para el Lab. Reinaldo Gutiérrez, seguido de Medsol. Las cápsulas se encontraron con menos inconvenientes a superar que las tabletas.

Con los elementos anteriores como punto de partida, fue propuesta una Estrategia de Implementación, formada por 3 etapas, que brindan una gradualidad a la aplicación de la exigencia de la disolución y de seguimiento de lo que la regulación nacional establece, y básicamente propone su exigencia primero para las nuevas solicitudes solamente, después para las renovaciones de productos que fueron registrados sin este requerimiento y finalmente su generalización para todos los registros, como sigue:

Etapa 1: Cada nueva solicitud de inscripción en el registro de medicamentos, debe incluir el ensayo de disolución como parte de sus índices de calidad. Para el caso de medicamentos de fuentes múltiples se requieren también perfiles de disolución comparativos como parte del desarrollo galénico de tabletas y cápsulas, en correspondencia con su relevancia según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).

Etapa 2: Cada solicitud de renovación o modificación debe incluir el ensayo de disolución en la especificación de liberación y la realización de perfiles de disolución comparativos.

Etapa 3: Todo medicamento que solicite su inscripción, renovación o modificación al Registro de Medicamentos debe incluir el ensayo de disolución en la especificación de liberación y debe presentar los resultados obtenidos con dicho método en el estudio de estabilidad.

La elaboración de la regulación que fue titulada "*Requisitos para aplicar y/ o diseñar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata*" tuvo en cuenta los aspectos dirigidos a demostrar la calidad y la equivalencia terapéutica *in vitro*, cuando procede. El contenido íntegro de la regulación puede observarse en la Tabla 1, la cual muestra cómo los capítulos generales que dieron respuesta a estos objetivos fueron dirigidos a las *Generalidades*, referidas a la utilidad del ensayo, al alcance de la regulación y al carácter de obligatoriedad del índice para las formas farmacéuticas de cápsulas y tabletas de liberación inmediata, de acción sistémica. Se incluyeron 19 *Definiciones*, para facilitar la comprensión del documento.

El acápite tercero se refirió a los *perfiles de disolución y al modo de compararlos*, por ser la herramienta usada por los investigadores para analizar el comportamiento de las formulaciones propuestas. Se enfatizó en el hecho de que la determinación de la liberación del IFA en intervalos de tiempo pequeños, solo es útil si se realiza a través de un diseño adecuado. Se incluyeron recomendaciones muy actualizadas, ya que contienen los aportes del SCB, se proponen posibles tiempos de muestreo y se aclara explícitamente el número de unidades de producto a ensayar para obtener resultados valiosos.

Para facilitar el análisis de los resultados, se citaron ciertas condiciones experimentales que deben tenerse en cuenta durante el ensayo, porque son imprescindibles para poder realizar un procesamiento estadístico relativamente sencillo.

El acápite número 4 se nombró *Estrategia para establecer las especificaciones de disolución*, y consta de dos partes, ya que el esquema a seguir depende del grado de novedad del medicamento, por eso aparece "*Para un medicamento nuevo y Para un medicamento conocido de fuentes múltiples*". Para el primer caso fuimos muy exhaustivos, basándonos en que, una nueva entidad química requiere de un análisis multidisciplinario, porque inicialmente comienza con un análisis físico químico, que conlleva la caracterización de la estructura, luego requiere del trabajo de un tecnólogo, porque es la etapa donde deben escogerse las condiciones que van a ser empleadas en la fabricación de la forma farmacéutica y por último, se requiere de un trabajo conjunto en el que deben establecerse los índices de calidad, sus límites y sus controles.

El acápite 5 fue titulado *Casos Especiales* y también consta de 2 aspectos: "*Ensayo de disolución en dos puntos" y "Ensayo de disolución de dos etapas"*. El primero incluye todos los aspectos planteados en la Regulación de la FDA, y es más amplio, ya que se actualizó con aspectos relacionados con los aportes del SCB, se mencionan las clases de IFA(s) que requieren de este tipo de ensayo y se hacen propuestas sobre los tiempos de muestreo, sobre todo, se esclarece cómo es que debe elegirse el último punto.

En cuanto al *Ensayo de disolución de dos etapas,* se destaca que es muy útil para medicamentos que se presentan en forma de cápsulas de gelatina o para las tabletas con cubierta de gelatina que muestran una disminución en el perfil de disolución a lo largo del tiempo.

En esta etapa se consideró que no se debía profundizar en esta regulación en el aspecto *in vivo*, que es una tendencia marcada en la regulación de la FDA, ya que es un tema complejo que requiere de recursos materiales y de una amplia preparación técnica, además de que se tuvo en cuenta que productores y reguladores debían priorizar otros elementos de la disolución que también requerían ser mejorados. No obstante, para no ver comprometida la seguridad y/o eficacia de productos de alta prioridad terapéutica y alto nivel de riesgo bajo condiciones de ensayo como ésta, que no exigen categóricamente estudios *in vivo,* la solución encontrada fue la siguiente:

En la regulación que se discute aparece textualmente…"es necesario demostrar al menos que se mantiene la similitud en la cinética de disolución entre la formulación en cuestión y un lote del producto recién fabricado de la formulación que fue aprobada para su comercialización"..., "el CECMED analizará esta variante caso a caso y cuando lo considere necesario podrá solicitar datos adicionales"...

Esta forma de enfocar el asunto permite establecer un filtro, que resulta necesario para diferenciar los productos terminados en función de su toxicidad, de sus indicaciones terapéuticas y/o de su clasificación farmacológica.

El acápite 6, "*Propuesta de estrategia para conocer la relación entre las especificaciones de disolución de un medicamento y las variables críticas de fabricación*", se compatibilizó al ciento por ciento con la regulación de cambios que se encuentra en fase de elaboración en el CECMED y hasta donde fue posible con el aspecto denominado en la regulación de FDA: Metodología de mapeo o superficie de respuesta [13].

El acápite 7, *Validación y verificación de las especificaciones de disolución,* consta de dos aspectos: Validación de un sistema *in vitro* y Validación de la técnica de análisis para determinar el porcentaje disuelto.

La validación de un sistema *in vitro,* es la confirmación de que el método de disolución en estudio es capaz de detectar los posibles cambios realizados a la formulación, y evalúa la relación de éstos sobre el efecto farmacológico deseado, guarda estrecha relación con el poder discriminatorio y el poder predictivo de un ensayo de disolución, y es la antesala de la correlación *in vivo in vitro.* Estas razones explican el por qué es tan importante la validación.

En cuanto a la validación de la técnica de análisis, conviene dejar claro que durante el desarrollo de un método de disolución, es un aspecto esencial. Hoy en día, es una preocupación constante de los expertos de todo el mundo, los diversos criterios que existen al respecto, por lo que se estableció claramente qué necesitan conocer los evaluadores de registro cuando se enfrentan a una evaluación de este tipo y por ende, qué deben presentar los fabricantes al respecto.

La validación de la técnica de análisis para determinar el porcentaje disuelto, quedó subordinado a las exigencias de las nuevas Regulaciones en fase de aprobación sobre Materiales de Referencia y Validación de métodos analíticos, por lo que en este caso se incluyeron los parámetros que son intrínsecos del ensayo de disolución como la estabilidad de las soluciones analíticas, la evaluación del filtro y la automatización, en los casos que corresponda.

El punto número 8 se tituló: *Importancia del ensayo de disolución y de los perfiles en la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos de fuentes múltiples*. En este punto se recogen tres casos en los que solo se exigen estudios *in vitro* para demostrarla, el primer caso se refiere a "...formas sólidas orales de liberación inmediata de disolución rápida que presentan ingredientes farmacéuticos activos que cumplan con los criterios establecidos por el SCB y que se encuentren aceptados..." con las normativas reguladoras internacionales reconocidas por OPS/OMS, esta regulación de disolución es la única de su tipo que hasta el momento ha incluido un aspecto tan actualizado como este; además, ha dejado un margen abierto al futuro, ya que hasta ahora solo se han incluido las tabletas y cápsulas de liberación inmediata de acción sistémica que presentan IFAs con una solubilidad alta y una permeabilidad alta (Clase 1); no obstante, existen otros candidatos que deberán ser incluidos paulatinamente; el segundo caso se refiere a las formulaciones con cambios post aprobación, incluido por primera vez en una regulación de este tipo y denota la interrelación que existe con la regulación sobre intercambiabilidad emitida por el CECMED desde el 2001 [15].

El tercer enunciado, abarca las formulaciones de liberación inmediata que presentan diferentes fortalezas, comprendidas en el rango de una o varias, con bioequivalencia estudiada, por lo que su comportamiento *in vivo* está amparado por estos estudios si se demuestra la similitud entre las formulaciones mediante estudios *in vitro.* Este aspecto es tratado en la regulación de disolución de FDA [13], bajo el título de Bioexenciones y es la única consideración realizada al respecto. En la SIT 937, en el anexo 7 [2], se tratan estos casos y las denominan, formulaciones proporcionales.

La *Presentación de resultados* es el acápite 9, y se incluyó con fines organizativos para dejar bien esclarecida, toda la información necesaria para la evaluación de un método de disolución.

Con respecto a los Anexos, se decidió incluir los siguientes:

Anexo 1. "Lista A de Productos de Comparación OMS, 2005 [16].

Lista B de Productos de Comparación que no poseen un innovador reconocido" [9].

Estas dos listas se adicionaron, porque el producto de comparación es una preocupación general, no sólo por el aspecto económico, sino por las dificultades para establecer el mercado adecuado para adquirirlos, las condiciones de conservación, la cantidad que debe ser comprada y los ensayos físico químicos que deben realizárseles una vez adquiridos.

Anexo 2. "Listado de algunos ingredientes farmacéuticos activos esenciales de la lista modelo de OMS y su clasificación biofarmacéutica (SCB)" y "*Listado de algunos ingredientes farmacéuticos activos de la lista modelo complementaria de OMS y su SCB*" [9].

Estas listas se incluyeron porque se considera que las recomendaciones científicamente fundamentadas, realizadas a expensas del SCB, son un criterio a considerar, ya que elegir al azar las condiciones de ensayo es un camino muy engorroso y solo pocas veces resulta eficaz.

Con respecto al *Anexo 3, "Variables aleatorias que deben ser controladas para alcanzar la calibración mecánica de un equipo de disolución"* [5], fue algo muy bien aceptado, ya que es una información muy útil en la práctica.

Hasta aquí, se han discutido los elementos incluidos en el documento regulador que nos ocupa, que se encuentra aprobada y legalmente respaldada por la Resolución 48/2007 del CECMED desde el 26 de julio de 2007.

Conclusiones

1. El 34 % de los medicamentos del Cuadro Básico Nacional del año 2005 son cápsulas o tabletas de acción sistémica y por tanto susceptible de la determinación del índice de calidad disolución, de ellos el 67 % se fabrican por la industria del país en seis de sus empresas, lo que justifica plenamente la necesidad de una regulación para este ensayo.
2. Por primera vez se realizó un diagnóstico del respaldo de calidad para las formas farmacéuticas de tabletas y cápsulas de acción sistémica, donde se conjugaron los elementos de Prioridad Terapéutica y Riesgo Sanitario, el que permitió el reconocimiento de los 12 productos que más comprometidas pueden tener su seguridad y eficacia, en base a su importancia terapéutica (vitales) y el mayor riesgo sanitario (3), el mismo identificó los aspectos a fortalecer por sus fabricantes.
3. Se diseñó una regulación sobre los estándares que debe alcanzar un método de disolución ajustada a las características y nivel de desarrollo de la industria farmacéutica cubana y la autoridad reguladora nacional, que adopta las tendencias internacionales más actualizadas y las necesidades del entorno nacional. Integrada por 11 capítulos recoge los principales aspectos a tener en cuenta al aplicar y/o diseñar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata, ya sea como criterio de calidad o para la demostración de intercambiabilidad terapéutica, cuando proceda.
4. Tomando en cuanta la magnitud de los aspectos a superar y habiendo identificado la desigual distribución de productos y de carga de trabajo que se presenta entre los fabricantes nacionales, se propuso una estrategia de implementación de la regulación en 3 etapas para nuevas solicitudes de registro, renovaciones, y por último generalizada a todos los productos, que persigue como objetivo principal que se cumpla con las nuevas disposiciones de una forma racional y así evitar el colapso entre lo que se exige y lo que en realidad se puede alcanzar en corto, mediano y largo plazo.

Referencias bibliográficas

137. US Pharmacopeia 19 and National Formulary 14, People United States Pharmacopeial Convention, USA, p. 1243-1244, 1975.
138. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability, in (WHO TRS, No. 937), 2006, Annex 7.
139. G.L. Amidon et al. "A Theoretical Basis For a Biofarmaceutic Drug Clasification The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioviality". Pharm. Res. 1995;12:413-420.
140. US Pharmacopeia 29 and National Formulary 24, People United States Pharmacopeial Convention, USA, p: 910, 1477, 2912-2932, 3188-3193, año 2006.
141. W.A. Hanson, Handbook of Dissolution Testing (Aster Publishing Corporation, OR, 1991), 2nd Edition, Revised, pp. 9, 21, 28- 30, 70-106.
142. Cuadro Básico de Medicamentos 2005. [Monografía en Internet]. Cuba: CDF; 2005 [citado 3 Ago 2007]. Disponible en: http://www.cdf.sld.cu/ cb2005.htm.
143. CECMED. PNO: 07.001. Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones. 2005. CECMED.
144. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos. Regulación No. 23 - 2000 aprobada y puesta en vigor por la Resolución No. 34/2000. (Septiembre, 2000).
145. Proporsal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essencial Medicines immediate-release, solid oral dosage forms, in WHO TRS, No. 937, 2006. Annex 8.

145. OMS. Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multi-source (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) used in the Treatment of HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis. [Guideline on CD-ROM]. WHO (CPH25) Supplement 1 [for use from July 2005].
146. WHO (1999) WHO Drug Information 13: 159-62.
147. WHO (2002) WHO Technical Report Series N° 902. 179: 161-80.
148. FDA, Dissolution Testing of Inmediate Release Solid Oral Dosage Forms., Guidance for Industry. 1997, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
149. Exenciones de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación biofarmacéutica. FDA, 2000 Guía para Industria. (CDER). FDA, 2000.
150. BRPS. Resolución No. 20 / 2001. Requerimientos para la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para los Productos Farmacéuticos Multiorigen“. Junio 2001.
151. WHO Revision/Update of the Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalencia assessment of interchangeable multisource (generic) products, Working document QAS/05.143/Rev,1. November 2005.

Tabla 1. Índice de Contenido de la Regulación de Disolución.

	Contenido	Página
1	Generalidades	3
2	Definiciones	3
3	Procedimiento para realizar perfiles de disolución. Comparación	6
4	Estrategia para establecer las especificaciones de disolución	7
4.1	Para un medicamento nuevo.	7
4.2	Para un medicamento conocido de fuentes múltiples.	8
5	Casos Especiales	9
5.1	Ensayo de disolución de dos puntos	9
5.2	Ensayo de disolución de dos etapas.	9
6	Propuesta de estrategia para conocer la relación entre las especificaciones de disolución de un medicamento y las variables críticas de fabricación	10
7	Validación y verificación de las especificaciones de disolución	11
8	Importancia del ensayo de disolución y de los perfiles en la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos de fuentes múltiples	12
9	Presentación de resultados	13
10	Bibliografía	14
11	Anexos	
	Anexo 1. Lista A de Productos de Comparación OMS, 2005	15
	Lista B de Productos de Comparación que no poseen un innovador reconocido.	21
	Anexo 2. Listado de algunos ingredientes farmacéuticos activos esenciales de la lista modelo de OMS y su clasificación biofarmacéutica (SCB)	24
	Listado de algunos ingredientes farmacéuticos activos de la lista modelo complementaria de OMS y su SCB	28
	Anexo 3. Variables aleatorias que deben ser controladas para alcanzar la calibración mecánica de un equipo de disolución	30

FORTALECIMIENTO DE LA BASE REGULADORA PARA LA VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO DURANTE LA COMERCIALIZACIÓN

Raúl Yañez Vega, Celeste Sánchez González

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

La Vigilancia Postcomercialización constituye una de las 6 funciones básicas de regulación y control del Centro para el Control Estatal de la calidad de los Medicamentos (CECMED) y requiere de una sólida legislación de respaldo. El objetivo de este trabajo ha sido fortalecer la base legal del sistema regulador y de aseguramiento de la calidad de los medicamentos para su adecuado control en la fase de comercialización. Se revisó la bibliografía nacional e internacional y se realizó el diagnóstico de las realidades, debilidades y necesidades actuales de la base legal, las estructuras para la vigilancia postcomercialización y su interrelación en Cuba conforme a las tendencias actuales. Como resultado se desarrolló y aprobó el "Reglamento para la Vigilancia durante la Comercialización de Medicamentos de Uso Humano", que con 10 capítulos y 56 artículos, constituye un instrumento que incorpora aspectos políticos, legales, metodológicos y de procedimientos técnicos, para su adecuado desempeño.

Palabras Claves: vigilancia postcomercialización, calidad, farmacovigilancia, reglamentación farmacéutica.

Introducción

Los medicamentos son productos de consumo vitales en la vida del hombre y organizaciones sociales. Solos no son suficientes para proporcionar una atención adecuada, pero juegan un papel relevante en la protección, mantenimiento, tratamiento y prevención de la salud. Dada su importancia en la medicina, y considerando las expectativas de los pacientes y del personal de salud, la calidad, seguridad y eficacia de estos productos es una necesidad obligatoria y por ello requieren de una política para su regulación y control.

Para cumplimentar esta responsabilidad, las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM) deben disponer de determinados mecanismos e instrumentos técnicos, normativos y legales que les permitan realizar un control adecuado sobre los medicamentos.

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es la ARM encargada del control estatal de la calidad de los medicamentos y los diagnosticadores en la República de Cuba [1]. Tiene entre sus funciones principales la evaluación y registro sanitario, autorización de establecimientos, inspección, control analítico y vigilancia postcomercialización, así como desarrollar controles y exigir el cumplimiento de la reglamentación vigente [2].

En los últimos años el CECMED ha desempeñado un importante papel en la vigilancia postcomercialización de medicamentos, al participar en las investigaciones relacionadas con problemas de calidad, seguridad y eficacia a nivel nacional y desarrollar normativas para el control de las importaciones de productos extranjeros, sus donaciones y de los eventos consecutivos a la vacunación.

La base reglamentaria de la vigilancia postcomercialización requiere ampliación y herramientas de mayor alcance legal. Hasta ahora había estado caracterizada por resoluciones, instrucciones y normativas específicas de varios sistemas de vigilancia, con limitada fuerza legal y que carecen de elementos para su adecuada implementación como sistema nacional. De aquí la necesidad de fortalecerla a los efectos del CECMED y en su relación con el resto de las instituciones del país.

Métodos

Se identificaron y estudiaron documentos y publicaciones nacionales e internacionales sobre la legislación de respaldo de las ARM en lo que a vigilancia postcomercialización se refiere. Se realizaron entrevistas y reuniones de análisis con especialistas de las diferentes instituciones a cargo de actividades particulares en el sistema de vigilancia postcomercialización y el CECMED.

A nivel nacional, se examinó la base legal y normativa, documentos de valor jurídico-legislativo de los archivos de instituciones con responsabilidades en la vigilancia.

Se seleccionaron los elementos claves tanto legales como técnicos y metodológicos indispensables para el desarrollo de la función básica de vigilancia postcomercialización en una ARM. Se compararon y asociaron variables, y se definieron las necesidades de la base legal en Cuba,considerando las siguientes categorías para las situaciones identificadas:

a. No hay regulaciones

b. Hay regulaciones

c. Las regulaciones son incompletas

Se realizó un análisis de las estructuras e instituciones nacionales involucradas en la vigilancia postcomercialización, mediante entrevistas a especialistas y funcionarios, con lo que fueron identificadas nuevas necesidades debido a la organización e interrelación de la actividad en el país.

Elaboración del anteproyecto de regulación.

En la elaboración del anteproyecto de normativa, su formato y categoría legal, fue seleccionado para dar respuesta al alcance y fuerza legal necesarios para regular el sistema de vigilancia del país. Luego se definieron la estructura, el alcance y los aspectos que debía abordar la reglamentación, acápites a incluir, así como la información que debía describirse en cada uno de ellos.

El anteproyecto se circuló internamente en el CECMED y también externamente. Se realizaron consultas mediante varias sesiones de trabajo con los especialistas del departamento de vigilancia postcomercialización y personal designado de diferentes áreas del centro con el objetivo de enriquecer la propuesta y consultar más fuentes, de ser necesario. La segunda fue ejecutada por vía electrónica a las instituciones involucradas.

Todos los comentarios recibidos fueron evaluados y los procedentes se incorporaron a la versión final.

Diseño del proyecto de regulación.

Se evaluó la regulación obtenida mediante la comparación con la directriz "Volumen 9A de Farmacovigilancia de la Unión Europea" de la UE [3] y la "Herramienta para la Colección de datos para la evaluación de los Sistemas Reguladores de Medicamentos de la OMS" [4].

Fue sometida a los niveles de control establecidos para este tipo de herramienta, los que son la Subdirección de Inspección, Control y Vigilancia y el Departamento de Gestión de la Calidad y Asesoría Jurídica del CECMED.

En la Fig. 1. se muestran las etapas de la metodología seguida con vistas a cumplimentar los objetivos trazados.

Resultados y Discusión

Diagnóstico.

La revisión bibliográfica estuvo dirigida a las publicaciones de Organismos Internacionales, Multinacionales y de algunas ARM seleccionadas por su experiencia y por ser consideradas las más representativas en el ámbito internacional sobre la materia. Algunos casos, como sucede con la Unión Europea, Conferencia Internacional de Armonización y la Administración de Medicamentos de Estados Unidos constituyeron una referencia obligada debido a que marcan las pautas en la reglamentación de medicamentos. Dado que la Organización Mundial de la Salud (OMS) representa el enfoque regulador de preferencia para los países en desarrollo, se le brindó especial atención a las normativas que tiene publicadas sobre el tema, para un total de 24 referencias internacionales.

Las referencias nacionales analizadas fueron 14 y correspondieron a los diferentes componentes del sistema que se mencionan a continuación.

La comparación del estado del arte internacional, nacional y la evaluación y análisis de las normativas descritas, permitió identificar, algunos elementos reguladores importantes, de los cuales carecían las normativas vigentes, tales como:

Términos y definiciones

Control de la calidad de los medicamentos [4-6]

Promoción Comercial de Medicamentos [7]

Tendencias reguladoras actuales en farmacovigilancia [3, 8]:

Estudios de Vigilancia Postcomercialización

Informes Periódicos de Seguridad

Procedimientos de Comunicación

Infracciones, régimen de medidas, sanciones

Reclamación y/o apelación de las decisiones

Se identificó la estructura del sistema de vigilancia postcomercialización, caracterizada por la presencia de instituciones descentralizadas de diferente ámbito de subordinación, objeto social y grado de reglamentación, e integrada por:

CDF y su red de farmacoepidemiología [9-10]

Sistema de Información Estadístico para eventos posteriores a la inmunización [11]

Centro Nacional de Toxicología

Industria Químico Farmacéutica (QUIMEFA)

Titulares de registro de medicamentos [12]

Otros fabricantes y distribuidores de medicamentos

Profesionales de salud

Otras instituciones de salud

CECMED

Esta estructura organizativa funciona de forma operativa, y constituye el CECMED el eje central de coordinación, retroalimentándose con la información que brindan las instituciones a las que se subordinan los sistemas de vigilancia establecidos nacionalmente, titulares de registro o fabricantes, distribuidores, importadores, exportadores, instituciones del Sistema Nacional de Salud y profesionales sanitarios.

Con su análisis, fueron identificadas nuevas necesidades de reglamentación, por ejemplo:

No estaban reglamentadas las vías formales para la comunicación de información entre el CECMED y las diferentes instituciones que participan en la Vigilancia Postcomercialización a nivel nacional.

Estaba insuficientemente regulada la Vigilancia Postcomercialización como un sistema integrado

La Fig. 2. muestra los organismos e instituciones participantes en este sistema.

Elaboración de la regulación.

Fue seleccionado el formato de Reglamento porque dispone de mayor fuerza legal y es compatible con la estructura que tiene establecido el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) para este tipo de documento, así como por las particularidades y especificidades del control que se necesitaba implementar, ya que permite brindar pautas generales a través de capítulos y artículos, da la posibilidad de que posteriormente se puedan establecer regulaciones específicas sobre los temas abordados y permite unificar aspectos que estaban parcialmente regulados por Instrucciones y Resoluciones.

El nivel de aprobación, de acuerdo con las facultades establecidas por la ley y con su fuerza legal, correspondió al Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud (BRPS), ya que la Resolución No. 132 del MINSAP lo faculta con el objetivo de garantizar el control y la vigilancia de todos los productos que puedan tener influencia en la salud humana.

Definidos estos aspectos y con la información requerida se procedió a la elaboración de la propuesta de “Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano durante la Comercialización”, que aparece en capítulos, artículos y disposiciones, y cuyo contenido se muestra en la Tabla 1.

Análisis descriptivo del Reglamento.

Lo primero que se observa es la parte *Resolutiva*, que corresponde a la parte legal del documento En ella se describen los documentos legales en que se fundamenta, que en este caso es la Resolución No. 191 de fecha 13 de octubre de 2003 del MINSAP, que lo sustenta jurídicamente, ya que en la misma se asigna a la Dirección General del BRPS, la atención de la unidad presupuestada CECMED, así como faculta al Director General del BRPS para la emisión de las instrucciones de carácter normativo, metodológico y organizativo relacionadas con las atribuciones y funciones aprobadas para dicha institución.

El *Capítulo I. De los términos y definiciones*, tiene un carácter informativo. En él se describen las 62 definiciones de relevancia para tratar la temática y que constituyen un aporte importante al conocimiento. En este capítulo se han incluido términos y definiciones de "nueva creación" (Advertencia pública), "nueva utilización" (Promoción, Riesgo aceptable, Riesgo inaceptable, Riesgo inminente y grave, Efector, Canales de comunicación, Comunicación expedita y periódica, Abuso, reacción adversa referenciada), "modificadas" (Calidad, Decomiso, Medicamento fraudulento, Acciones de retención), "poco conocidas" (Medicamento defectuoso, Defecto de calidad clase I, II y 3, Retirada clase I, II y III) y conocidas (Distribuidor mayorista, Fabricante, Importador). Es útil este acápite porque brinda un criterio único y favorece la armonización de terminología utilizada de forma diferente por varias instituciones.

El *Capítulo II. De los objetivos y ámbito de aplicación*, tiene un doble carácter, ya que informa y norma a la vez, estableciendo el objetivo y la aplicación del reglamento.

El *Capítulo III. De la organización y funciones del sistema de vigilancia poscomercialización*, está dirigido a resolver el problema de la ausencia de un sistema integrado y las responsabilidades de todas las instituciones. Consta de dos secciones, para fundamentar la organización del sistema de Vigilancia postcomercialización y establecer las funciones de los efectores del sistema de vigilancia postcomercialización, respectivamente. En el mismo se destacan los siguientes aspectos: se definen las instituciones que conforman el sistema de vigilancia postcomercialización y se estratifican en tres grupos de acuerdo con una estructura organizativa. Esta división tiene no sólo un objetivo metodológico, sino que permitirá enfocar los esfuerzos en el análisis de las estructuras, nivel de participación, papel y responsabilidades de las instituciones que participan directamente.

El *Capítulo IV. Del control de la calidad de los medicamentos durante la comercialización*, consta de 5 artículos y faculta al CECMED para sentar las bases legales y los lineamientos de la política para la vigilancia de los medicamentos que circulan en el mercado con el objetivo de evitar la comercialización de medicamentos defectuosos, fraudulentos, adulterados, ya sean de importación o de producción nacional.

Establece como vías el Programa de Vigilancia y Control de la Calidad de los Medicamentos con la vigilancia activa y muestreo periódico de lotes de los medicamentos, la realización de los ensayos correspondientes para comprobar calidad y la notificación voluntaria de sospechas de fallas en la calidad o terapéuticas y medicamentos fraudulentos. Responsabiliza al CECMED con el análisis de las estadísticas brindadas por los diferentes sistemas de vigilancia. Define la importancia de la cooperación en el combate contra los medicamentos fraudulentos y que el CECMED determinará y fijará la política, participando en la definición de roles y procedimientos, en la adecuada gestión de recursos y desarrollo de las herramientas necesarias conjuntamente con las diferentes instituciones interesadas teniendo en cuenta las recomendaciones de la OMS. Define este flagelo como una seria actividad criminal con un elevado riesgo para la salud de la población y la credibilidad del sistema nacional de salud.

El *Capítulo V. De la promoción comercial de medicamentos*, consta de 3 artículos que permiten sentar las bases para el control de la promoción de medicamentos y permite el desarrollo de futuras regulaciones.

En el *Capítulo VI. De los estudios de vigilancia postcomercialización*., formado por 5 artículos, se sustentan las bases legales de la responsabilidad de los titulares de registro para la presentación de los estudios de vigilancia postcomercialización. Describe el objetivo de los estudios y requerimientos mínimos para el diseño de los mismos.

El Capítulo VI se refiere a *los informes periódicos de seguridad y procedimientos de comunicación expedita y periódica. R*esponde a las tendencias internacionales actuales y su objetivo es declarar requisitos de carácter general. Consta de 6 artículos, divididos en 2 secciones; la primera relacionada con la presentación de informes periódicos de seguridad y la segunda normaliza los procedimientos para la comunicación expedita y periódica de reacciones/eventos adversos, defectos de calidad o efectividad y medicamentos fraudulentos o adulterados. Se destaca el hecho de que permite sentar las bases legales para la vigilancia de la relación Beneficio/Riesgo por parte de Titulares o Fabricantes y para la comunicación por parte de los mismos y los sistemas de Vigilancia establecidos al CECMED de información de forma expedita y periódica,

El siguiente *Capítulo VIII. De las infracciones, régimen de medidas, sanciones y operatividad del proceso* consta de 26 artículos, divididos en 3 secciones. La primera relacionada con las infracciones, la segunda que establece las medidas sanitarias y sanciones y la tercera que establece aspectos operativos del proceso de retención, retirada y liberación; se destacan los tipos de infracciones y circunstancias. Se tipifican infracciones relacionadas con la comercialización de medicamentos fraudulentos y los tipos de Medidas Sanitarias de Seguridad y Sanciones que aplicará el CECMED. Son relacionadas teniendo en cuenta un enfoque de riesgo novedoso (Riesgo aceptable en todas las condiciones de uso, Riesgo sólo aceptable en determinadas condiciones de uso y Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso). También aspectos operativos relacionados con las acciones de retención, retirada y liberación de productos.

El siguiente *Capítulo*, incluido es el *IX. De las reclamaciones y las apelaciones*, consta de 2 artículos sobre la posibilidad de impugnar las decisiones reguladoras adoptadas o por incumplimientos a los plazos del CECMED en forma de reclamación y/o apelación.

El último capítulo trata una *Disposición transitoria* para permitir que se pueda implementar el sistema, aunque haya algún aspecto en que no se cumpla con lo que establece el Reglamento. Este caso sólo es aplicable a los Titulares de Registro que en el momento de entrar en vigor disponen de productos que tienen vigente el Registro Sanitario, para los mismos la presentación de Informes Periódicos de Seguridad y Estudios de Vigilancia Postcomercialización puede realizarse a la fecha de la Renovación del Registro.

Evaluación del Reglamento.

La evaluación de la medida de la satisfacción de la regulación a las necesidades identificadas se realizó mediante comparación con el Volumen 9A las directrices de farmacovigilancia de productos medicinales de la UE, debido a que es la más completa y actual existente ya que permite la armonización con un elevado número de países.

Las similitudes se refirieron a: partes que contemplan los documentos legales que las fundamentan, términos y definiciones, objetivos y ámbito de aplicación, definición de roles o funciones de las instituciones del sistema de vigilancia, mecanismo de apelación, estudios de vigilancia postcomercialización, informes periódicos de seguridad y procedimientos de comunicación. También en ambas se incluyen recomendaciones para la adopción de medidas y clasificaciones de defectos de medicamentos.

Es importante destacar que estos aspectos han sido ampliamente enriquecidos en la propuesta de Reglamento, teniendo en cuenta la experiencia de la reglamentación de diferentes países.

Por otra parte, al comparar se destaca que el Reglamento Nacional no contempla requerimientos específicos para el reporte en situaciones especiales como el embarazo, lactancia u otros grupos de riesgo especiales, requerimientos para la confección de planes de riesgo de medicamentos y en casos de crisis. Aunque se hace mención de estas temáticas, por lo que esta regulación sienta las pautas para el desarrollo de futuras normativas específicas.

La Tabla 2. Muestra el elevado grado de inclusión en el "Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano durante la Comercialización"**,** de los aspectos presentes en la directriz de la unión europea.

Por otra parte, también se comparó el Reglamento con el módulo número 9 de Vigilancia en el Mercado de la "Herramienta para la Recolección de datos de la OMS para la evaluación de los Sistemas Reguladores de Medicamentos" del 2007, debido a que es la forma en la que esta organización realiza la evaluación del desempeño de las ARMs. De este análisis resultó que solamente no están incluidos en la regulación los controles a la importación y exportación, que están amparados en gran medida por otras regulaciones del CECMED, así como la suspensión de campañas promocionales y el cese de la distribución de materiales promocionales.

El contraste con el Módulo 10 de la herramienta de OMS sobre el Control de la promoción evidencia que se sientan adecuadamente las pautas para el posterior desarrollo de la legislación de esta actividad.

La comparación de la propuesta de Reglamento con el módulo número 11 de Farmacovigilancia muestra que el Reglamento abarca ampliamente los aspectos relativos a la legislación, y brinda pautas para el desarrollo de lineamientos específicos, recursos y procedimientos de trabajo.

La Tabla 3. Muestra el elevado grado de inclusión en el "Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano durante la Comercialización", de los aspectos presentes en esta herramienta de la OMS y se observa que al evaluarnos con esta herramienta en el apartado de Bases legales, el resultado para la evaluación de la competencia del CECMED como autoridad puede ser satisfactorio.

Diseminación del Reglamento.

La estrategia de diseminación se realizó teniendo en cuenta tres etapas: por vía electrónica a todas las instituciones involucradas en la actividad de vigilancia postcomercialización, a través de la publicación oficial del CECMED, Ámbito Regulador No. 62 publicado el 04/12/2007 en la página Web y enviado por vía electrónica a las instituciones que están subscritas. La diseminación y capacitación fue efectuada mediante dos talleres para la presentación y puesta en vigor de la regulación, uno con todos los Distribuidores Mayoristas del país y otro con Titulares de registro, fabricantes de medicamentos, instituciones donde radican los Sistemas de Vigilancia, Dirección Nacional de Farmacia y Óptica y el CECMED.

En el mismo se abordaron las responsabilidades de las partes, las infracciones, medidas y sanciones que se adoptaran y la participación en los procesos de Retención, Retirada o Liberación.

Conclusiones

El estado normativo de la Vigilancia Postcomercialización en Cuba no se encontraba acorde con las tendencias actuales a nivel internacional ya que se carecía de elementos reguladores esenciales, relacionados con el control de la calidad de los medicamentos, la promoción, la farmacovigilancia y la interrelación entre las diferentes instituciones que la componen.

Se desarrolló y aprobó por el BRPS el Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano durante la Comercialización, el que quedó conformado por 10 capítulos y 56 artículos, y es un instrumento de control que incorpora aspectos normativos, técnicos, de procedimientos, política y legales y que constituye la base para el adecuado desempeño de la función básica, tomando en cuenta la actividad del CECMED y la interacción entre las instituciones involucradas en la Vigilancia Postcomercialización.

Se contribuyó al fortalecimiento del sistema regulador y de aseguramiento de la calidad en Cuba con el desarrollo del Reglamento, ya que por primera vez se toman en cuenta a todos los componentes del Sistema de Vigilancia Postcomercialización Nacional, estableciéndose así las bases generales del trabajo actual y perspectivo.

Referencias Bibliográficas

152. MINSAP. Resolución Ministerial No 73. Creando el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) como unidad independiente subordinada al Ministerio de Salud Pública, 21 de Abril de 1989. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/Docs/Farm/DRA/DispGen/Res/Res_MINSAP-73-89.pdf
153. MINSAP. Resolución Ministerial No 120. Establecimiento de las funciones y atribuciones del CECMED, 1994. Disponible en: http://www.cecmed.sld.cu/ Docs/ Reg-Farm /DRA/DispGen/Res/Res_MINSAP-pdf
154. European Union. Volume 9A Pharmacovigilance. Medicinal Products for Human use and Veterinary Medicinal Products, March 2007.
155. WHO. WHO Data Collection Tool. Guidance for the assessment of Drug Regulatory Systems. Working draft for field testing and revision, 2007.
156. OMS. Por una reglamentación farmacéutica eficaz como garantía de seguridad, eficacia y calidad. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos 7, noviembre 2003.
157. OMS. Medicamentos Falsificados. Pautas para la formulación de medidas para combatir los medicamentos falsificados, 1999. p.1-63.
158. OMS. Reglamentación farmacéutica. Como desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional, 2003:53-64.
159. OMS. Criterios éticos para la promoción de medicamentos; 1988; 8 páginas: Disponible en: http: //www.who.int/medicinedocs/index.fcgi?sid=q10rvtjd9ee80ca7000, consulta realizada el 3 de enero del 2008.
160. OMS. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos 9, octubre 2004.
161. CDF-MINSAP. Normas y procedimien-tos de trabajo del sistema cubano

de farmacovigilancia., Actualizado 2007. Disponible en: http://www.cdf.sld.cu/fv/Fv_Normas_Procedimientos.pdf

162. Debesa GF, López GJ, Pérez JA et al. Principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia en el año 2004. Rev Cubana Farm, Dic 2005, vol.39, no.3.

163. 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 v.51 n.3 Ciudad de la Habana jul.-dic. 1999.

164. Cuevas IE. La farmacovigilancia en la Industria Farmacéutica. Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas. Vacci Monitor 2007; Año 16 No. 1.

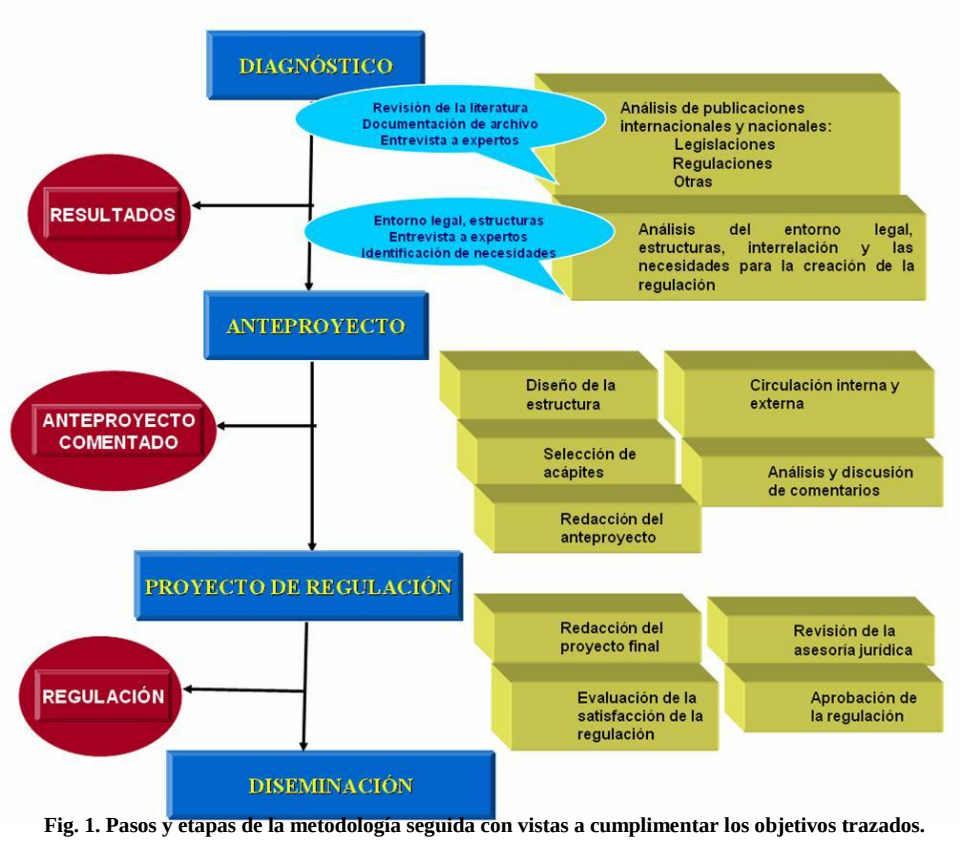


Fig. 1. Pasos y etapas de la metodología seguida con vistas a cumplimentar los objetivos trazados.

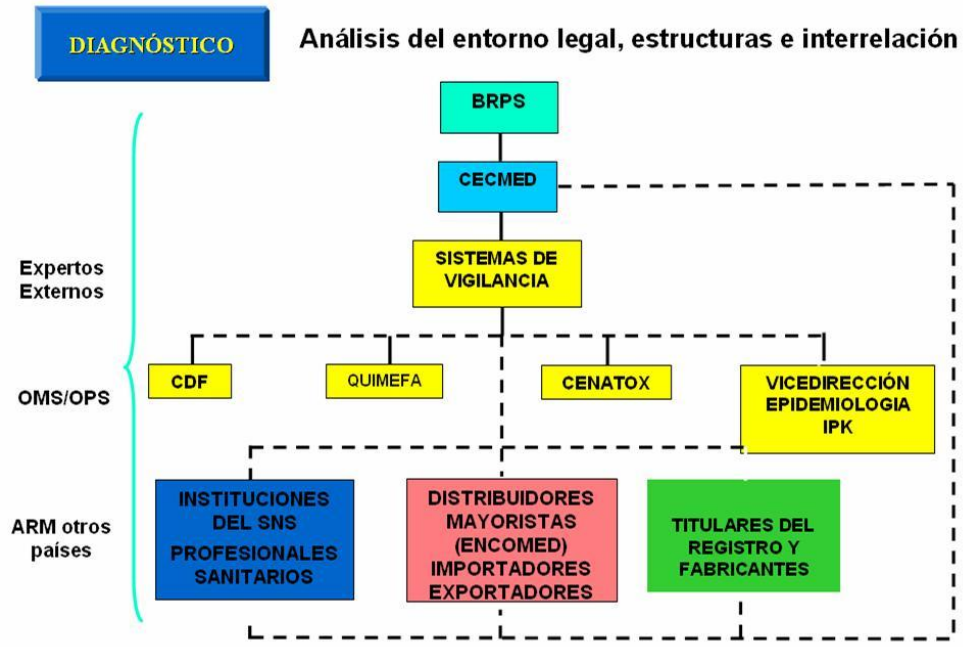


Fig. 2. Instituciones involucradas en el Sistema de Vigilancia Postcomercialización nacional.

Tabla 1. Estructura del Reglamento.

	Contenido:
	Parte Resolutiva
Capítulo I.	De los términos y definiciones
Capítulo II.	De los objetivos y ámbito de aplicación
Capítulo III	De la organización y funciones del sistema de vigilancia post-comercialización
Capítulo IV.	Del control de la calidad de los medicamentos durante la comercialización
Capítulo V.	De la promoción comercial de medicamentos
Capítulo VI.	De los estudios de vigilancia postcomercialización
Capítulo VII.	De los informes periódicos de seguridad y procedimientos de comunicación expedita y periódica
Capítulo VIII.	De las infracciones, régimen de medidas, sanciones y operatividad del proceso
Capítulo IX.	De las reclamaciones y apelaciones
Capítulo X.	Disposición transitoria

Tabla 2. Comparación de objetivos y el contenido incluidos en el Reglamento con los acápites del Volumen 9 de Farmacovigilancia del 2007, Unión Europea.

Partes Volumen 9 2007	Título	Reglamento Capítulos
INTRODUCCIÓN	Bases legales y estructura del documento.	Parte Resolutiva.
	Estructura legal de la Farmacovigilancia.	Capítulo II.
	Roles de las diferentes partes involucradas.	Capítulo III
PARTE I. Directrices para Titulares del Registro Sanitario	Principios generales.	Capítulo III y VIII
	Requerimientos para los Sistemas de Vigilancia y Titulares del Registro Sanitario.	Capítulo III, Capítulo VIII
	Requerimiento de comunicación expedita de reportes de casos.	Capítulo VII
	Requerimientos para la presentación de Informes Periódicos de seguridad	Capítulo VII
	Requerimientos para la presentación de Estudios de Vigilancia Postcomercialización.	Capítulo VI
	Evaluación de la relación Beneficio/Riesgo.	
	Requerimientos para el reporte en situaciones especiales.	Capítulo III, IV y V
	Requerimientos de Sistemas de Gestión de Riesgos	
PARTE II. Directrices para Autoridades competentes y la EMEA	Actividades de farmacovigilancia por autoridades competentes y en los países.	Capítulo II, III y VIII
	La conducta de farmacovigilancia en productos con autorización centralizada.	No procede
	Retiro clase I, II y III	Anexo 3
	Comunicación de medidas sanitarias de seguridad	Anexo 4

Tabla 3. Comparación de objetivos y el contenido incluido en el Reglamento propuesto con los acápites Herramientas para la Colección de datos de la OMS para la evaluación de los Sistemas Reguladores de Medicamentos, 2007.

Partes Volumen 9 2007	Temática	Reglamento Capítulos
Módulo 9 Vigilancia en el mercado	*Programa de control de la calidad en el mercado La solicitud de muestras o información* *Análisis atendiendo a criterios de riesgo* *ARM en el combate a la falsificación de medicamentos* *Definición de la falsificación como una actividad criminal* *Actividad organizada de forma centralizada* *8 indicadores*	Capítulo III, IV Cumple con 6 indicadores
Módulo 10 Control de la promoción	*Control de: Información contenida en la promoción* *Promoción dirigida al público* *Información dirigida a profesionales* *Información utilizada coherente con la aprobada* *Muestras médicas* *10 indicadores*	Capítulo V Cumple con 1 indicador
Módulo 11 Farmacovigilancia	*Vigilancia de la seguridad en el mercado* *Sistema de vigilancia y evaluación para la toma de decisiones* *Notificación de eventos adversos titulares o fabricantes, distribuidores importadores* *Responsabilidad del reporte de seguridad de acuerdo a las categorías de* *productos* *Personal responsable con las actividades de vigilancia* 10 indicadores	Capítulo II, III, VI VII, VIII Cumple con 10 indicadores

Informativas

LA ACTIVIDAD CIENTÍFICO TÉCNICA, UN IMPULSO AL FORTALECIMIENTO DE LA AUTORIDAD REGULADORA DE MEDICAMENTOS DE CUBA

Eloína A. Pérez Estrada, Jesús Saíz Sánchez, Marta Tapia Rodríguez, Herminia Díaz Terry

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

Resumen

El objetivo de este trabajo es dar a conocer los principales resultados obtenidos de los proyectos del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) en el pasado año 2007. A partir de los lineamientos del Ministerio de Salud Pública para el Plan de Ciencia e Innovación Tecnológica aplicados a los proyectos de investigación, se brinda una panorámica de la organización de esta actividad en el organismo, de cómo se comporta esta en el CECMED y se hacen comentarios de los resultados obtenidos. En las conclusiones se destaca la obtención de un Premio Anual de la Salud como el resultado más relevante del 2007 y que prueba que la actividad científico técnica ha ayudado al crecimiento cualitativo de la institución y que ha contribuido al fortalecimiento de las funciones básicas de la Autoridad Reguladora de Medicamentos.

Palabras Claves: actividad científico técnica, proyectos, resultados.

Introducción

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos que permite, de forma centralizada, el control de la calidad, seguridad y eficacia de estos productos en el país, ya sean de producción nacional o de exportación, y respalda desde el punto de vista sanitario la comercialización de aquellos productos cubanos en el exterior.

La actividad de investigación y desarrollo en todos estos años ha ido en aumento, y en el CECMED siempre ha estado dirigida al fortalecimiento de la actividad que el Centro realiza desde su creación el 16 de marzo de 1989. El objetivo de este material es dar a conocer estos resultados, que son fruto del trabajo de sus especialistas y sustento del sistemático crecimiento obtenido por esta labor en la institución.

La actividad científico técnica

La ciencia y la tecnología constituyen factores que influyen de forma cada vez más decisiva en el crecimiento económico y el desarrollo de cualquier nación, como resultado del impetuoso avance científico y tecnológico de la época actual, caracterizada como la era de la sociedad del conocimiento en la que las novedosas tecnologías de fines de siglo ejercen transformaciones radicales [1].

La comprensión de esta realidad ha conducido a diferentes países, con independencia de especificidades geográficas, económicas y sociales, a dirigir y apoyar la generación y asimilación de conocimientos científicos y la promoción de la innovación tecnológica, como parte integrante de las políticas gubernamentales y de sus estrategias de desarrollo.

En Cuba, un componente importante del Área de Resultados Claves de Gestión en Ciencia e Innovación Tecnológica, es el Sistema de Programas y Proyectos, cuyo objetivo es ordenar los procesos de organización, financiamiento y control de los programas y proyectos que forman parte del Sistema de Ciencia e Innovación Tecnológica y promover que las investigaciones se realicen a ciclo completo [2].

Los proyectos constituyen la célula básica para la organización, ejecución, financiamiento y control de actividades vinculadas con la investigación científica, el desarrollo tecnológico, la innovación tecnológica, la prestación de servicios científicos y tecnológicos de alto nivel de especialización, las producciones especializadas, la formación de recursos humanos, la gestión y otras, que materializan objetivos y resultados propios o de los programas en que están insertados [2].

Los proyectos de investigación científica

En Cuba, los proyectos de investigación responden a Programas Científico Técnicos. Estos programas son un conjunto integrado por actividades diversas de ciencia y tecnología, organizadas fundamentalmente en proyectos, con el objetivo de resolver los problemas identificados en las prioridades, y dirigidos a lograr resultados e impactos específicos en un período determinado. Los proyectos se presentan a partir de un ejercicio de Convocatoria Pública o por solicitud directa de la instancia correspondiente [2-4].

Los Programas Científico Técnicos están clasificados en las siguientes categorías:

- Programas Nacionales.
- Programas Ramales.
- Programas Territoriales.
- Proyectos no asociables a Programas.

Los Programas Nacionales constituyen la prioridad estatal para el proceso de organización y ejecución de las actividades científico-técnicas de acuerdo con su impacto en el desarrollo económico y social del país, y es el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente el que propone al Consejo de Ministros o a su Comité Ejecutivo los Programas Nacionales con vistas a su aprobación [3,4].

Los Programas Ramales se integran a partir de los aspectos priorizados para el desarrollo ramal y dan respuesta a necesidades de la vida económica y social en las distintas ramas. Son los organismos e instituciones de los Órganos de la Administración Central del Estado los responsables de estos programas, en el caso del CECMED corresponden a Salud Pública.

Los Programas Territoriales expresan las prioridades del proceso de organización y ejecución de las actividades científico-técnicas de acuerdo con su impacto en el desarrollo económico y social territorial [2, 3].

Los Proyectos no asociables a Programas se desarrollan en distintas ramas de la economía y la sociedad y en diversos campos o disciplinas científicas o técnicas, e incluyen las obras científicas; en ellos se ejecutan diferentes tipos de actividades de investigación-desarrollo, innovación tecnológica y formación de recursos humanos de alto nivel. Los organismos e instituciones de los Órganos de la Administración Central del Estado son los responsables de los proyectos no asociados a programas; en el caso de los que tienen carácter estratégico es el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente el responsable de su elaboración [2-4].

La actividad científico técnica en el CECMED

Los especialistas del centro están desarrollando siete proyectos pertenecientes al Programa Ramal Seguridad Protección y Vigilancia de Productos y Servicios para la Salud Humana y nueve que tributan a los Programas Ramales de Medicamentos, Evaluación de Tecnología Sanitaria y Medicina Tradicional y Natural, que responden a las prioridades del período. En el año 2007, como resultado de esta actividad de investigación y desarrollo, se obtuvieron resultados importantes que contribuyeron claramente al cumplimiento eficiente de las funciones de la Autoridad Reguladora y estos son, entre otros, los siguientes:

- En el Laboratorio Nacional de Control (LNC) se introdujeron los resultados obtenidos en varios proyectos. El proyecto Caracterización de reactivos biológicos utilizados en pruebas de control de calidad de vacunas virales tiene como objetivos específicos la producción y caracterización de reactivos biológicos, en particular anticuerpos mono y policlonales para ensayos de vacuna antirrábica y antígenos y sueros hiperinmunes para vacuna Triple viral (Papera, Rubéola y Sarampión). Se realizaron ensayos de Inmunodifusión radial simple para determinar la potencia para la vacuna antirrábica.
- Otro resultado del LCN del CECMED es la validación del ensayo de Inmunogenicidad y ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) para determinar la actividad biológica de la vacuna vamengoc-bc®. Para ello se evaluó satisfactoriamente el desempeño analítico del ensayo de Inmunogenicidad en ratones y el ELISA en las condiciones del LCB para la transferencia del método. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios para todos los parámetros de validación seleccionados según los criterios de aceptación establecidos, demostrando la especificidad, exactitud, precisión y robustez del método analítico. El control y buen desempeño de los parámetros medidos durante todo el proceso de validación fueron mantenidos, y se demostró la validez de los elementos de Buenas Prácticas de Laboratorio y su Sistema de Calidad, por lo que ahora disponen de un método validado para la evaluación de la Inmunogenicidad y la determinación de anticuerpos específicos antimeningococo B para la vacuna VA-MENGOC-BC®.
- En la evaluación de las vacunas por el LCN otro resultado obtenido fue la validación e implementación del ensayo de dot-blot para la identificación de los serovares presentes en la vacuna vax-spiral. Durante la validación del método se demostró que la técnica es específica y robusta para la identificación de los serovares canícola, mozdok y copenhageni presentes en la vacuna vax-SPIRAL®. Se obtuvieron resultados satisfactorios para los trece lotes de vacuna evaluados durante la implementación del ensayo de Dot- Blot.
- También en el LCN se estudió para su implementación la estandarización del ensayo de potencia, identidad y termoestabilidad de la vacuna antiamarílica.

La estandarización se hizo a través del método de plaqueo en cultivo de células susceptibles para la liberación de lotes por pruebas de laboratorio. Como parte de la implementación de los métodos de ensayo para el control de la calidad de la vacuna, se obtuvieron resultados satisfactorios durante la estandarización del ensayo de potencia, identidad y termoestabilidad de un lote de vacuna antiamarílica mediante la evaluación de los parámetros de exactitud, repetibilidad y precisión. Se realizaron un total de veintiún ensayos, en los cuales se cumplieron todos los criterios de aceptación, y se obtuvieron valores de potencia aceptados según los requerimientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para este producto.

- El proyecto Validación de métodos alternativos para el control de calidad biológico de los toxoides diftérico y tetánico en el LCN es parte importante del estudio de métodos para la evaluación de las vacunas y viene a completar los estudios que se reseñan en este trabajo. Tiene como objetivo introducir los ensayos para el control de calidad de vacunas antidiftérica y antitetánica. Estos ensayos deben permitir reemplazar ensayos tradicionales *in vivo* por ensayos *in vitro*, a fin de disminuir el empleo de animales en el control de calidad. Además, persiguen otros objetivos como son la validación de los métodos alternativos para determinar la potencia de los componentes antidiftérico y antitetánico en vacunas y contribuir a la excelencia del proceso de liberación de lotes para vacunas.

  Para ello se evaluaron satisfactoriamente 4 lotes de vacunas mediante un ELISA para determinar el componente tetánico en vacunas como alternativo al ensayo de potencia in vivo. También se realizó un estudio interlaboratorio donde participaron dos laboratorios del Instituto Finlay y el Laboratorio de Control del CECMED.

- Para apoyar la actividad internacionalista en el área de la salud, se elaboró el Manual de documentos aplicables a los laboratorios clínicos de la Operación Milagro. Este manual agrupa los principales documentos necesarios para asegurar la calidad de este servicio y su implementación asegura la uniformidad de los procederes relacionados con el laboratorio clínico en la línea preoperatoria para los pacientes que acuden a los Centros Oftalmológicos de la Operación Milagro, propicia el cumplimiento de los requisitos de documentación establecidos en las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico y contribuye a garantizar la calidad de los resultados de los ensayos. Se está utilizando actualmente en todos los Laboratorios clínicos de los Centros Oftalmológicos del país y en el exterior, para realizar los procedimientos de ensayos establecidos.

- Otro resultado importante es la elaboración e implementación de la Regulación No. 44-2006, sobre la utilización de símbolos en el rotulado de los diagnosticadores para uso profesional. Por primera vez se elaboró una Regulación específica que establece símbolos gráficos que pueden usarse en el rotulado de los diagnosticadores destinados a uso profesional, en lugar de textos, teniendo en cuenta los que están reconocidos a nivel internacional.

La Regulación facilita la aprobación de los diagnosticadores en el Registro Sanitario, pues uno de los requisitos que se exige es que el rotulado esté en idioma español, por lo que el uso de estos símbolos permite que se interprete el rotulado de la misma forma en cualquier país con independencia del idioma.

- Como parte del Proyecto Farmacopea Cubana de Plantas Medicinales se logró la separación, aislamiento e identificación de compuestos presentes en *Parthenium hysterophorus L*. (Fam. Asteraceae). El trabajo aporta la identificación de los compuestos presentes en la planta y establece los métodos de extracción y sistemas de solventes adecuados para la obtención de los mismos, los cuales son de utilidad para evaluar la preparación de medicamentos a partir de esta planta. Al principio activo aislado (Parthenium) se le atribuye la acción farmacológica antitumoral de *Parthenium hysterophorus L*.
- Por último, un resultado relevante, que se destaca con mayor orgullo, fruto del proyecto de investigación titulado Requerimientos preclínicos relacionados con terapia génica, que es un trabajo para los requisitos químico-farmacéuticos y biológicos para el registro de productos biofarmacéuticos obtenidos de plantas transgénicas. Este trabajo obtuvo el Premio Nacional Anual de la Salud en la categoría Innovación Tecnológica en el año 2007.

Es un documento regulador que establece los aspectos principales a tomar en cuenta en la confección de la documentación para el registro en Cuba de productos biofarmacéuticos obtenidos a partir de plantas transgénicas, que permitió evaluar el entorno internacional y nacional relacionado con la producción de medicamentos a partir de plantas genéticamente modificadas, así como identificar los puntos críticos del proceso y las variables a controlar, para finalmente establecer las pautas reguladoras, acordes al desarrollo alcanzado por la industria biotecnológica-farmacéutica nacional. En su carácter regulador toma en cuenta el impacto de las plantas transgénicas sobre el medio ambiente. Un requisito establecido en este documento es la demostración de que aspectos tales como la transferencia del transgén desde el cultivo hacia el ambiente natural a través de semillas, el flujo de polen o transferencia horizontal, la supervivencia del transgén en un ambiente natural no cultivado y su efecto en la estabilidad del ecosistema y en la biodiversidad están estrictamente controlados.

Consideraciones

La validación y generalización de métodos alternativos y la caracterización de reactivos biológicos utilizados en pruebas de control de calidad de vacunas virales se revierte en un incremento del impacto socioeconómico de las vacunas.

La adopción de métodos alternativos por el Laboratorio de Control de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba lo sitúa en una posición privilegiada con respecto a otros países en desarrollo y contribuye a la excelencia del Sistema de Liberación de Lotes, además de disponer de ensayos rápidos y confiables para el control de la vacuna.

El Manual de documentos aplicables a los laboratorios clínicos de la Operación Milagro constituye un instrumento obligado para la verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico. Con su implementación en Bolivia, se pone de manifiesto la actividad de colaboración internacional de la institución.

La implementación de la Regulación No. 44-2006, Utilización de símbolos en el rotulado de los diagnosticadores ha facilitado la actividad de registro de nuevos productos de importación, pues la mayoría utilizan los símbolos en lugar de textos.

El desarrollo y aplicación de la medicina natural se fortalece con los estudios para la confección de La Farmacopea Cubana de plantas medicinales. La Medicina Tradicional y Natural no constituye un método terapéutico alternativo o complementario, es una de las disciplinas de las Ciencias Médicas en busca de más calidad de vida. El aislamiento de un principio activo constituye un resultado importante.

La metodología establecida en el documento regulador Requisitos Químico-farmacéuticos y biológicos para el registro de productos biofarmacéuticos obtenidos de plantas transgénicas constituye una guía para la elaboración de otros documentos normativos, especialmente aquellos relacionados con el uso de moléculas de ADN en la terapia génica.

La actividad de investigación desarrollada por el CECMED en el 2007 ha permitido continuar fortaleciendo la actividad reguladora de la institución, enmarcadas en el cumplimiento de sus funciones básicas. Además, con ello se ha logrado mantener en el plano internacional el prestigio que posee como autoridad reguladora de medicamentos y la condición dada por la OPS de autoridad de medicamentos competente en el continente.

Referencias Bibliográficas

165. CITMA. Reglamento sobre el sistema de programas y proyectos de ciencia e innovación tecnológica. Resolución 85/2003. La Habana. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, 2003.
166. Indicación No. 30/2007, Ministerio de Salud Pública.
167. Resolución No. 152/1995 del CITMA.
168. Resolución 5/1998 del CITMA.

ACTIVIDAD ACADÉMICA

Martha Tapia Rodríguez

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

La capacitación en el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es considerada como tarea sumamente importante, toda vez que complementa la labor investigativa, científica y técnica de la base legal reglamentaria y las exigencias de su cumplimiento en los registros, las inspecciones a la producción, la distribución y la vigilancia de los medicamentos en el mercado, como algunas de las funciones a que se dedica el centro y que abarca el entorno nacional e internacional.

La superación que reciben los especialistas del Centro está organizada a través de entrenamientos, cursos, talleres, asesorías, ciclos de conferencias, que se desarrollan nacional e internacionalmente. La docencia que estos imparten se realiza mediante las mismas variantes y está dirigida además a especialistas de la Industria Farmacéutica de Cuba y de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos de otros países del área del Caribe.

En particular, la actividad docente está relacionada con la misión del Centro, el cual debe preparar a los especialistas para cumplir las regulaciones que emite y posteriormente exigir su cumplimiento. Toda la actividad desplegada en los últimos años motivó que el CECMED fuera acreedor de la condición de "Autoridad Reguladora de Medicamentos competente de la Organización Mundial de la Salud" en la región. Esta labor ha permitido la formación y capacitación hacia otros centros, a los cuales se le brindan los servicios en el país y fuera de este.

Recientemente se puso en práctica el Diplomado de Reglamentación Farmacéutica y como proyección, para el próximo año, la propuesta de una Maestría que inicialmente se propone como semi presencial para nacionales y con posterioridad a distancia para extranjeros.

El CECMED tiene elaborado un programa docente desde el año 1995, el cual se ha ido incrementando y perfeccionando progresivamente, en la medida en que los profesionales y especialistas que lo imparten adquieren mayor calificación técnica y profesional.

I. Superación Profesional

En el año 2007 los especialistas de CECMED participaron en diferentes modalidades de superación posgraduada (cursos de postgrado y talleres: 46; conferencias y seminarios: 14; así como en 23 congresos y otros como maestrías, diplomados, adiestramientos).

Una gran parte de estos especialistas han recibido parte de su capacitación en Empresas Nacionales e Internacionales de reconocido prestigio que promueven sus cursos en diferentes países, entre otras, las siguientes:

- TERRAFARMA S.A. C.V. Empresa Latinoamericana con capacitación en sitio en 10 países y capacitación virtual en todo el continente. Esta empresa oferta cursos postgrados de interés como por

ejemplo Auditorías de las Buenas Prácticas, Administración de Sistemas de Calidad y B.P. Fabricación, Administración de Riesgos, entre otros.

- SERVIGUIDE que es un programa de Capacitación para el Desarrollo de Metodologías de Aplicación del Análisis de Peligro y Puntos de Control Críticos a productos y servicios de interés para la Salud Pública Cubana.
- Centro para la Promoción del Comercio Exterior de Cuba (CEPEC). Es un proyecto de asistencia técnica destinado a empresas latinoamericanas fabricantes de medicamentos contra el SIDA, malaria y tuberculosis para entrar en el proceso de precalificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ofrece seminarios para la formación de expertos de Agencias Reguladoras y Fabricantes de Medicamentos: Calidad Farmacéutica, BPM y Bioequivalencia para la precalificación de medicamentos por la OMS.

a) Entrenamientos Nacionales

- Entrenamiento en el Ensayo de actividad biológica de la Eritropoyetina (EPO). Dos técnicos recibieron este entrenamiento en el Centro de Inmunología Molecular (CIM) con el objetivo de adquirir los conocimientos y habilidades técnicas para la ejecución del ensayo de actividad biológica de la EPO.
- Entrenamiento en Cultivo de Células recibido en el Instituto Pedro Kouri (IPK) con el objetivo de adquirir los conocimientos y habilidades técnicas para el trabajo con cultivos de células.
- Cuatro trabajadores, 2 de nivel superior y 2 de nivel medio, recibieron y dos de ellos cumplen aún, un programa de adiestramiento en el puesto de trabajo como parte de la preparación que se da a los trabajadores de nuevo ingreso en su preparación para el desempeño en la actividad que realizará.

b) Entrenamientos Internacionales

- II Curso Internacional de Derecho de Propiedad Intelectual y Salud Pública: Hacia un Régimen de Propiedad Intelectual. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud y Centro de estudios Interdisciplinarios de Derecho.
- Taller de Farmacovigilancia para Autoridades Reguladoras de Medicamentos de Latinoamérica. Del 1 al 5 de noviembre, 2007. Organización Panamericana de la Salud. Chile.
- Global Training Network on Vaccine Quaility “Lot Release” training course, World Health Organization. 19 al 23 de noviembre. En la India.
- Curso sobre Bioética. Asistieron dos especialistas del 18 al 22 de junio. Santiago de Chile. Chile.

c) Maestrías y Doctorados

- Un total de 16 especialistas de la institución están incorporados a 9 modalidades de maestrías, 8 se encuentran en fase de redacción de tesis y 6 en clases lectivas.
- En fase de preparación para Doctores en Ciencias se encuentran 5 especialistas.
- La defensa y obtención del Grado de Master en Ciencias de dos especialistas en la modalidad de Tecnología y Control de los Medicamentos con los siguientes temas: “Evaluación Clínico-Farmacológica de las Vacunas Terapéuticas en Cáncer y SIDA” y “Requerimiento para la Certificación de las Buenas Prácticas Clínicas”.

d) Otras actividades de superación profesional

- Un total de 14 técnicos medios que se encuentran en estudios de nivel superior en las siguientes especialidades: 3 en Microbiología, 3 en Informática, 1 en Hematología (Bancos de Sangre), 2 en Derecho, 3 en Economía de la Salud, 2 en Laboratorios Clínicos.
- El personal de servicio y administrativo se capacita en materia de seguridad y protección, recibiendo conferencias de Bioseguridad y Buenas Prácticas que son impartidas por especialistas del CECMED. También sobre el uso y conservación de los equipos de protección personal y requisitos sanitarios para la manipulación de alimentos. Alimentación colectiva.
- El grupo de trabajadores de Protección y Seguridad, recibieron el curso sobre Seguridad y Protección con profesores del MININT.

II. EVENTOS CIENTÍFICOS

- Taller de Bioética, Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente del 29 al 30 de marzo, 2007.
- Taller Tendencias de la inspección farmacéutica estatal. Encuentro técnico sobre BPF a raíz de las experiencias obtenidas de la inspección de la OMS a la industria biofarmacéutica. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. (CECMED). 18 de abril, 2007.
- Taller sobre proyecciones de la metrología en la aplicación de la ciencia y la innovación. Oficina Nacional de Normalización. 26 de abril, 2007.
- IV Taller Internacional de Procesamiento Aséptico en la Industria Biofarmacéutica. PROCEASEP 2007, del 9 al 11 de mayo. BioCen. Hotel Meliá Habana.
- IV Convención Internacional para directores del Área Técnica de la Industria Farmacéutica. Centro de Desarrollo CANIFARMA, CEDECAN, División Técnica. 27 de mayo al 1ro junio, 2007.
- Primer Taller sobre Reactivos Hemoclasificadores y Sueros Anti-Globulínicos. Instituto de Hematología e Inmunología. 18-22 de junio, 2007.
- Forum de Ciencia y Técnica de Base del 2 al 5 de julio. En este evento participó la mayor parte de los trabajadores del centro, incluyendo las categorías ocupacionales no relacionadas con funciones técnicas. Teatro del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. (CECMED).
- XVII Jornada Científico-Técnica. Ministerio de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay” 30 de junio, 2007.
- Taller La Farmacoeconomía en la Actividad Reguladora de Medicamentos. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. (CECMED). 26 de septiembre, 2007.
- Taller de Regulaciones y Normativas de la Subdirección de Autorizaciones Sanitarias. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. (CECMED). 18 al 25 de octubre, 2007.
- II Encuentro sobre Colecciones Microbianas: Microorganismos relacionados con las Industrias Azucarera y Alimenti-

cia. Instituto Investigaciones de la Industria Alimenticia, 26 de octubre, 2007.

- Congreso Internacional de Biotecnología, Habana 2007. Centro Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). 5 al 9 de noviembre, 2007.
- Congreso de Higiene y Epidemiología. Simposio de Vacunas. Palacio de la Convenciones. Noviembre 2007.
- Taller Estrategias de Calidad en Sanidad. Universidad de Oviedo, España y Universidad de la Habana. Cuba. 3 al 6 de diciembre, 2007.
- IV Congreso Internacional de la Sociedad Cubana de Toxicología. Sociedad Cubana de Toxicología. Centro Nacional de Toxicología. Centro para el control Estatal de la Calidad de los medicamentos. Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba. 4 al 7 de diciembre de 2007.
- Farmacología 2007. III Congreso Internacional de Farmacología y Terapéutica, VII Congreso Nacional de la Sociedad Cubana de Farmacología. 11 al 14 de diciembre, 2007.
- Congreso Internacional de Animales de Laboratorio, México del 11 al 14 de diciembre, 2007.

III. ACTIVIDADES DOCENTES. NACIO-NALES

a) Cursos

- Regulaciones Internacionales Aplicadas a la Evaluación de Solicitudes de Regulaciones Precalificación de Productos. Se impartió del 6-8 de febrero.
-

Su objetivo fue dar a conocer a los participantes (especialistas de la Industria Químico Médico Farmacéutica) los conocimientos sobre el eesquema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos, objeto de comercio internacional y de ingredientes farmacéuticos activos. Industria Químico Médico Farmacéutica (QUIMEFA) y Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. (CECMED).

- Primer Taller Nacional de Laboratorios Clínicos**.** Impartido del 15 al 16 de febrero. Participaron especialistas vinculados con el tema de los Laboratorios Clínicos con el objetivo de obtener conocimientos acerca de la Autoridad Reguladora de Cuba, la Normalización en los Laboratorios Clínicos y las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico en los ensayos Clínicos. Se desarrolló en el Centro de Inmunología Molecular.
- Curso-Taller de Buenas Prácticas de Distribución. Impartido del 19 al 21 de febrero. El objetivo del curso fue dar a conocer a todos los distribuidores de medicamentos del país la nueva Regulación sobre Buenas Prácticas Distribución y Almacenamiento, como parte del proceso de Implementación de la Regulación 11 del 2006.

  Se desarrolló en el Centro de Gestión Empresarial, Superación Técnica y Administrativa. (GESTA). Auspiciada por Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (EMCOMED).

Curso de Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico**.** Realizado del 7 al 11 de mayo. El curso brindó a los participantes los requisitos de las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico y desarrolló en éstos las habilidades que le permitan llevar a la práctica los conocimientos ad-

quiridos en el trabajo con animales de experimentación. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Camaguey.

- Curso "Evaluación de Proveedores" Se realizó del 16 al 17 de mayo. Participaron especialistas del CECMED relacionados con la gestión de compras y gestión de la calidad, entre otros. Su objetivo fue dar a conocer a los participantes la importancia de los proveedores para el desarrollo de las organizaciones y la metodología para su evaluación y selección. Centro de Biopreparados (BioCen) y Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. (CECMED).
- Taller: Requerimientos para la Certificación de las Buenas Prácticas Clínicas. Se realizó el 21 de junio, participaron especialistas de centros del Polo Científico. El taller se efectuó con el objetivo de dar a conocer la panorámica actual internacional y nacional de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y exponer los resultados del Programa Nacional de Inspecciones a Ensayos Clínicos que constituyen la plataforma del sistema de Certificación de las BPC.

  Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. (CECMED).
- Curso Teórico-Práctico "Base Regulatoria y Control de la Calidad de las Plantas Medicinales y Medicamentos Herbarios" Celebrado del 18 al 30 de junio, participaron especialistas y Licenciados en Farmacia que trabajan en centros de producción local y dispensarios farmacéuticos, con el objetivo de dar a conocer la base regulatoria sobre las plantas medicinales y medicamentos herbarios y se adquieran los conocimientos teórico-prácticos sobre el control de la calidad de los mismos. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. (CECMED).
- Curso sobre Ensayos Clínicos y Buenas Prácticas Clínicas en el Sitio Clínico, Se realizó del 6 de julio al 1ro de noviembre, participaron especialistas de centros del Polo Científico que se encuentran involucrados con la actividad. El objetivo del curso fue introducir a los participantes en la temática relacionada con la importancia, impacto y puntos focales de la Autorización de Ensayos Clínicos en Humanos y las Buenas Prácticas Clínicas, como parte del proceso de Investigación y Desarrollo de un medicamento y su interrelación con el Registro de Medicamentos y el SNS. Tuvo como sede el Centro de Investigación Médico Quirúrgica. CIMEQ.
- Tópicos Seleccionados sobre la ciencia de los Animales de Laboratorios. Se realizó del 7 al 10 de septiembre.

  Dirigido a profesionales de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Pinar del Río y sus objetivos fueron: el reconocimiento del dolor en los animales de laboratorios, la selección del punto final humanitario y los comités de éticas institucionales. Se desarrolló en la Universidad de Pinar del Río.
- Curso Nacional sobre Animales de Laboratorios**.** Se realizó del 5 al 7 de octubre. Participaron médicos veterinarios, investigadores y otros especialistas del país relacionados con el tema. El objetivo del curso estuvo dirigido a las consideraciones que se deben tener en cuenta sobre el bienestar de las diferentes especies animales. Se desarrolló en el Conse-

jo Científico Veterinario de Ciudad de La Habana.

- Curso sobre Buenas Prácticas de Importaciones, Almacenamiento y Distribución: realizado del 5 al 9 de noviembre. Participaron especialistas y profesionales, técnicos y obreros dedicados a las operaciones de importación, almacenamiento, distribución y transportación de materias primas y medicamentos pertenecientes a las Empresas Importadoras. Los objetivos del curso fueron: Introducir a los participantes en las temáticas relacionadas con la regulación de Buenas Prácticas de Distribución y las Buenas Prácticas de Adquisición de Medicamentos con un enfoque de sistema, abordar las tendencias actualizadas y enfoques más modernos sobre las Buenas Prácticas aplicables y vigentes para las operaciones de importación y familiarizarse con la bibliografía especializada sobre el tema, manejo, fuentes y localización.

  Se desarrolló en el teatro de la Ministerio de la Industria Básica (MINBAS).

- Curso-Taller de Cadena de Frío. Realizado del 5 al 6 de diciembre. En el curso participaron los jefes de programa de Inmunización de las provincias del país y otros especialistas de la Unidades Empresariales Básicas de Medicamentos. El objetivo del curso estuvo dirigido a que los participantes conocieran los elementos sobre mantenimiento y control de la cadena de frío de las vacunas y que conocieran además sobre algunas de las funciones del CECMED, como Autoridad Reguladora, como por ejemplo: Liberación de Lotes, autorizo de importación de vacunas, entre otras. Se celebró en la Villa Bacuranao. Auspiciado por Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Ministerio de la Industria Básica (MINBAS) y la UNICEF.

b) Adiestramientos nacionales

- Adiestramiento para el personal de HUMAN. Se realizó el 12 de febrero, dirigido al personal técnico de HUMAN, con el objetivo de que los especialistas participantes de esta empresa conozcan el Sistema Regulador de los diagnosticadores vigente en Cuba y adquirieran las habilidades necesarias para la confección de un Expediente de Registro de sus diagnosticadores. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).
- *Adiestramiento de ROCHE Interamericana S.A. en Registro Sanitario de Diagnosticadores***.**

  Se realizó del 16-17 de mayo y estuvo dirigido a los nuevos especialistas de Roche Interamericana S.A. de Guatemala que estarán vinculados con los trámites de Registro Sanitario de los diagnosticadores que comercializa esta firma. Los objetivos del adiestramiento fueron: que los participantes conocieran el sistema Regulador de los Diagnosticadores vigente en Cuba y adquirir las habilidades necesarias para confeccionar un Expediente de Registro de cualquier diagnosticador. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).
- Entrenamiento a una especialista del departamento de calidad de la institución de MediCuba**.** Del 2 de agosto al 7 de septiembre. El objetivo del entrenamiento fue que se adquirieran los conocimientos teóricos y prácticos sobre las funcio-

nes que realiza el CECMED, como Autoridad Reguladora de Medicamentos, las regulaciones sanitarias emitidas para el control de medicamentos y diagnosticadores. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

- Entrenamiento recibido por una especialista del Departamento de Control Nacional. Instituto Salud Pública de Chile. Del 20 al 31 de octubre. El objetivo del entrenamiento estuvo dirigido a que la especialista conociera los aspectos a tener en cuenta en una Inspección Farmacéutica Estatal, Evaluaciones Clínicas, Sistemas de Vigilancia Postcomercialización y otras funciones de la Autoridad Reguladora de Medicamentos. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).
- Adiestramiento en materia de control, evaluación, inspecciones y certificación a Ensayos Clínicos a 2 Especialistas de ANVISA. Del 29 de Octubre al 2 de Diciembre. Participación en el Intercambio con especialistas de la ARM Brasileña, con ponencia sobre el proceso de AEC en el CECMED. Adiestramiento en materia de control, evaluación, inspecciones y certificación a Ensayos Clínicos a 2 Especialistas de ANVISA. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

c) Otras actividades de carácter nacional

Se continua la colaboración con otras instituciones relacionadas con la docencia de pre y postgrado, como cursos, conferencias en centros de nivel superior, entre los que se encuentran el Instituto de Farmacia y Alimentos, el Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón", la Escuela Nacional de la Salud, y la Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas de La Habana.

En la actualidad nuestros especialistas participan como profesores en módulos de las siguientes maestrías: Toxicología, Ciencia de los Laboratorios Clínicos, Módulo permanente de Metodología de la Investigación que forma parte del programa de todas las maestrías del Sistema de Salud en la Fac. Salvador Allende.

Permanecen vinculadas a nuestro centro las siguientes escuelas politécnicas: Escuela de Economía "Lázaro R. Alpízar" y el Instituto Politécnico de Química e Informática "Mártires de Girón" con dos estudiantes que realizan sus prácticas docentes en el CECMED.

Este año se incorporaron a nuestro centro, para realizar sus prácticas docentes, un total de 3 estudiantes de cuarto año del Instituto de Farmacia y Alimentos, y trabajan ya en sus temas de tesis de fin de curso. Permanecen como técnicos medios en adiestramiento 4 recién graduados procedentes de los Institutos Politécnicos "Mártires de Girón, "Amistad Cubano Soviética" y "Lázaro Ramón Alpízar" de las siguientes especialidades: Farmacia Industrial, Contabilidad y Secretariado, respectivamente.

Se mantiene una compañera como Reserva Científica. El grupo de recién graduados, (reserva científica y adiestrados) forman parte del Plan de Capacitación desde que se incorporan al centro y comienzan sus postgrados con los cursos de Buenas Prácticas, Aseguramiento de la Calidad y Bioseguridad, que son básicos en nuestra Entidad, además del entrenamiento recibido en los departamentos por los que rotan durante la primera etapa de incorporación

y posteriormente en el puesto de trabajo en que se desempeñarán.

IV. ACTIVIDADES DOCENTES INTERNACIONALES

- Seminario Previo a "Requisitos de Calidad Farmacéutica, Buenas Prácticas de Manufactura y Bioequivalencia para la Precalificación de Medicamentos para el SIDA, la malaria, la tuberculosis y salud reproductiva. Impartido del 21 al 24 de mayo. El objetivo central de esta actividad fue realizar una colaboración entre las agencias reguladoras de medicamentos CECMED-DIGEMID para apoyar a esta última a elevar sus estándares de evaluación y facilitar su participación en el Proyecto del Centro de Comercio Internacional de Naciones Unidas en la revisión de expedientes. DIGIMED, Lima, Perú.
- Seminario de Formación para Expertos de Agencias Reguladoras y Fabricantes de Medicamentos, Calidad Farmacéutica, BPM y Bioequivalencia para la Precalificación de Medicamentos por la OMS: Del 28 mayo al 1ro de junio" El objetivo del seminario fue ccapacitar a los especialistas en materias solicitadas por DIGEMID: Intercambiabilidad terapéutica de medicamentos de fuentes múltiples, estudios de estabilidad, atributos críticos que afectan la fabricación y la intercambiabilidad, ensayos de disolución, validación de métodos analíticos y de procesos. Participaron los fabricantes de Perú, Honduras y El Salvador en la elaboración de un dossier para la precalificación de sus productos por la OMS y a las autoridades sanitarias de Perú (DIGEMID), Brasil (ANVISA) y Argentina (ANMAT) en su evaluación. Agencia Regulatoria Peruana. Centro de Comercio Internacional /CECMED/CEPEC. Lima Perú.
- Este Seminario de Formación de Expertos de Agencias Reguladoras fue impartido además en Argentina del 1 al 5 de octubre, en el que participaron especialistas fabricantes y expertos de la Industria Farmacéutica y de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Argentina (ANMAT).
- Curso Internacional Pre-Convención "Bioprocesos, Operaciones de Producción y Control" en el marco de la IV Convención Internacional para Directores del Área Técnica de la Industria Farmacéutica.

  Del 26 al 27 de mayo, dirigido a los directivos del Área de la Industria Farmacéutica. Investigación, Ciencia y Tecnología Internacional S.A. DE C.V. Hotel Meliá Cohíba
- Seminario de Actualización e intercambio de Avances Técnicos y Regulatorios en materia de Buenas prácticas de Manufactura. Del 17 al 19 de mayo. Tuvo como objetivo dar a conocer a los especialistas participantes la actualización en temas regulatorios relacionados con la farmacovigilancia en los medicamentos y los alimentos y las B.P. Manufactura. Ministerios de Protección Social. Unidad Regional Cundinamarca, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos. Organización Panamericana de la Salud. Bogotá, Colombia

a) Asesorías internacionales

- Se brindó asesoría para la elaboración de la Plataforma Pre-Clínica en el Ministerio de Ciencia y Tecnología de Sudáfrica. 1ro al 15 de abril, Sudáfrica

- WHO Informal Consultation on regulatory preparedness for human pandemic influenza vaccines. 14 to 15 June 2007. Ginebra, Suiza.
- Inspección Conjunta CECMED/ANVISA a Bio/Manguinhos para evaluación de vacuna contra meningo AC. 27 al 31 de Agosto. Río Janeiro, Brasil.
- Health Canada/WHO Lot Release Meeting. Del 20 al 21 septiembre, 2007. Ottawa, Canadá.
- Visit (Inspeccion) at Shantha Biotechnics and Panacea Biotec manufacturing facilities for pentavalent vaccines. 01 to 05 October 2007. Hyderabad and Lalru, India.
- WHO Debriefing sessions and technical meetings pertaining to pentavalent vaccines. 8 - 12 October 2007. Ginebra, Suiza.
- WHO Informal Consultation on Technical Specifications for an International H5N1 Vaccine Stockpile. 17 – 18 October 2007. Ginebra, Suiza.

b) Otras actividades de carácter internacional

- Participación en la 7ma Reunión de la Red de Evaluación Clínica de Vacunas para países en desarrollo (DCVR), como miembro experto de la OMS, realizada del 25 de Noviembre al 1 de Diciembre en Bangkok. Tailandia.
- Participación en el Regulatory Forum on Dengue Vaccines
- Participación en el Regulatory Forum on HIV Vaccine Phase IIb trials
- Participación en el Regulatory Forum on IND-like systems.

PRINCIPALES CONCLUSIONES Y PROYECCIONES

Como aspecto positivo en el año que culmina se puede señalar lo siguiente:

- La incorporación de dos Maestros en Ciencias al monto de grados científicos del CECMED, con lo que se alcanzó un 37,87 % del total de profesionales dedicados a las funciones técnicas. A lo anterior se añade la incorporación de tres técnicos de nivel medio superior a carreras universitarias por lo que ascienden a 14 los técnicos medios en estudios de nivel superior.
- La creación de condiciones para la proyección del Departamento de Actividades Docentes y Científico Técnicas con el potencial científico técnico y docente del centro capaz desarrollar una actividad docente de forma sostenida con perspectivas de ampliar el nivel de preparación y formación de los recursos humanos nacional e internacional.
- La puesta en marcha del Proyecto del Centro Virtual a través del cual se ofrece la posibilidad de estudiar vía on-line los cursos de postgrado y otros modos de formación continua, de forma no presencial. Nuestro objetivo es ofrecer la mayor calidad docente, a través del uso de Tecnologías de la Información y la Comunicación.
- Se puede afirmar que durante este año la actividad de capacitación, docencia y de investigación-desarrollo e innovación tecnológica del centro, ha contribuido a la formación de recursos humanos y como consecuencia a la obtención de mejores resultados en el cumplimiento de la misión del centro, lo que ha requerido de una intensa actividad de distintos grupos de trabajo organizados de acuerdo con

los procesos o funciones básicas establecidas internacionalmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual nos ha declarado como autoridad reguladora competente en el continente junto a Brasil. Ello ha permitido dar respuesta a las exigencias del Sistema Regulador, Registro Sanitario, Inspecciones, Vigilancia Post-Comercialización, Actividades de Laboratorios y Ensayos Clínicos.

- En correspondencia con lo anterior recae sobre el CECMED, la responsabilidad de brindar nacional e internacionalmente la preparación y formación del personal científico y profesional del país y de entidades homólogas en la región latinoamericana y del Caribe que lo soliciten, por lo que el Centro se propone también:
- Solicitar que nos sea otorgada la Categoría de Centro Autorizado para Educación de Postgrado, lo que nos permitirá contar con un control propio en la formación y capacitación que se ejecuta, garantía para los centros a los cuales se le brindan los servicios y para la retroalimentación de la calidad y autoridad del país en la formación de los recursos humanos en materia de reglamentación farmacéutica.
- La puesta en marcha de la maestría en "Reglamentación Farmacéutica" de modo que satisfaga las necesidades económicas, sociales y profesionales en esta rama del conocimiento en cuanto a la garantía de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento como producto para la salud y propicie un mejor desempeño de los recursos empleados. Para esto el programa debe satisfacer las necesidades sentidas, que se proyecte a profesionales de nuestro país, de la propia autoridad reguladora, especialistas del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública de las provincias y al universo de los profesionales y especialistas relacionados de alguna manera con las reglamentaciones que exige la autoridad nacional. El programa se ejecutaría inicialmente de manera semipresencial para nacionales y a distancia para nacionales y extranjeros o solo para extranjeros.

Resumen del trabajo que obtuvo el Premio Anual de la Salud 2007 en la Categoría de Innovación Tecnológica otorgado por el Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba:

ELABORACIÓN DE REQUISITOS QUÍMICOS – FARMACÉUTICOS Y BIOLÓGICOS PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS BIOFARMACÉUTICOS OBTENIDOS A PARTIR DE PLANTAS TRANSGÉNICAS

Yanet Echevarria Nuñez, Lázara Martínez Muñoz, Rodrigo Omar Pérez Massipe, Olga Lidia Jacobo Casanueva [1]

1 Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

Nuevas investigaciones se desarrollan en Cuba para obtener productos biofarmacéuticos utilizando las plantas como biorreactores, por lo que la elaboración de regulaciones que garanticen su calidad, seguridad y eficacia constituye un desafío para el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba. Este trabajo es la primera tentativa de definir normativas con respecto a la producción y al control de productos biofarmacéuticos obtenidos de plantas transgénicas en Cuba.

La metodología seguida se basó en la revisión del entorno legal y regulador internacional; en la evaluación del estado de desarrollo actual y prospectivo de la tecnología a nivel nacional y en el análisis comparativo de las diferentes etapas del proceso de obtención de un producto biotecnológico en sistemas tradicionales de expresión y en plantas transgénicas.

Una primera versión del documento normativo fue comparada con las regulaciones emitidas por autoridades reguladoras de avanzada y fue sometida a una etapa de circulación interna y externa, entre los especialistas del CECMED y de la industria, respectivamente. Como resultado se elaboró un proyecto de regulación cuya aplicabilidad fue comprobada mediante la evaluación de una asesoría de investigación de un producto logrado con la utilización de esta tecnología. Finalmente, se obtuvo un documento normativo aplicable a proteínas obtenidas a partir de plantas genéticamente modificadas.

¿COMO PUBLICAR?

Estimado Colega:

Como parte de su política editorial, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) distribuirá en el primer semestre de cada año el Anuario Científico, dedicado a publicar artículos relacionados con la actividad de Reglamentación Farmacéutica de autores nacionales, de otros países y de organizaciones vinculadas a la temática.

Para complementar su distribución y garantizar en el tiempo previsto la calidad de su proceso de revisión, edición e impresión es necesario que las propuestas de artículos sean enviadas antes del día 15 de septiembre de cada año.

Se da a continuación el formato requerido para ello.

-Reseñas y logros de la investigación y su desarrollo, hasta 14 cuartillas.

-Resultados de trabajo experimental y resúmenes de trabajos para tesis de grado científico, hasta 12 cuartillas.

-Otros artículos de divulgación o comunicaciones (noticias), hasta 6 cuartillas.

Los trabajos deben escribirse a doble espacio, con márgenes no inferiores a 2,5 cm y de 28 a 30 líneas por cuartillas en letra Time New Roman 12 puntos en una sola columna. Cada línea debe tener aproximadamente 60 golpes de máquina.

Todas las páginas se numeraran con arábigos y consecutivamente a partir de la primera.

Conjuntamente con la versión impresa debe entregarse una versión digital en Microsoft Word, a una sola columna, sin sangría, tabuladores o cualquier otro atributo de diseño (títulos centrados, justificaciones, espacios entre párrafos, etc.).

Partes preliminares. Contendrá el título del artículo que no excederá las 15 palabras, debajo, el nombre y dos apellidos de los autores (no las iniciales) ordenados según su participación y en número no mayor de 6 y seguido de un número volado, a partir del 1 y de forma consecutiva que identifique la institución a la cual pertenece el autor. Si el número de autores fuera mayor de 6, se aclarará por escrito y en hoja aparte, el aporte de cada uno en la investigación o preparación del artículo.

Finalmente, y debajo del nombre de los autores, aparecerá el nombre completo de la institución correspondiente con el número volado al principio, igual al que aparece en los autores que pertenecen a la ins-titución en cuestión.

El trabajo se inicia con el resumen que debe ser informativo de 150 palabras como máximo, contentivo de los propósitos, procedimientos empleados, resultados más relevantes y principales conclusiones al igual que cualquier otro aspecto novedoso. Se presentará a espacio simple.

El autor reflejará el contenido del documento a partir de 3 a 6 términos (palabras claves) al pie del resumen y en orden de importancia. Por su parte, el CECMED insertará los descriptores correspondientes a la indización de cada trabajo.

Introducción. A doble espacio y a partir de las palabras claves, el autor desarrollará

los párrafos que necesite para explicar el problema a investigar, presentar los antecedentes de los hechos hasta el momento de acuerdo con la bibliografía pertinente y definir los objetivos. Hay que manifestar de forma breve y clara cuál es el propósito al escribir el artículo.

Métodos. Se presentan las descripciones generales de los métodos empleados. Incluye los métodos estadísticos. Se escribe 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 la información, no para duplicarla.

Las fotografías, gráficos, dibujos, esquemas, mapas, se denominaran figuras, tendrán numeración arábiga consecutiva y se identificaran con su correspondiente pie de figura. Las tablas llevaran el título en la parte superior. Ejemplo:

Tabla 1. Actividad antimicrobiana demostrada en plantas.

Fig. 1. Curva de crecimiento del hongo Aspergillus Nidulans.

Las tablas deben elaborarse en Word, no en autoformato, no deben tener colores ni rellenos. Tanto las tablas como las figuras deben ubicarse al final del trabajo, en forma vertical, numeradas consecutivamente y mencionadas en el texto, es decir, no se intercalarán en el artículo. El ancho máximo de las tablas es de 13 cm con una tamaño de letra de 8 puntos.

El total de tablas y figuras ascenderá a 5 en cada trabajo. Los cuadros tienen el mismo formato que las tablas.

Los resultados se escriben en tiempo pasado.

La discusión debe ser un análisis de los resultados expuestos dentro de los conocimientos existentes sobre el tema. No debe repetir la información recogida en los resultados ni en la primera parte del cuerpo del trabajo. En este acápite, los tiempos verbales oscilarán constantemente entre el presente y el pasado.

Conclusiones. Se presentaran como acápite independiente.

Partes finales. Contendrá las referencias bibliográficas, los agradecimientos, anexos, apéndices.

Referencias bibliográficas. Se citan en el texto del artículo numeradas en arábigo, consecutivamente según orden de aparición y entre corchetes. La última sección de artículo será la de Referencias Bibliográficas y en ella aparecerá la relación de estas referencias, numeradas en el mismo orden que aparecen citadas en el texto. Cuando la cantidad de autores sea mayor de seis, a continuación del primero se pondrá la expresión “ et al “.

Se observará el ordenamiento de los elementos bibliográficos y el uso de los signos de puntuación prescritos en las normas de Vancouver.

Los agradecimientos se escriben entre el final del trabajo y el listado de las referencias, de forma breve y concisa.

Tanto el cuerpo como las partes finales, se escribirán a doble espacio en Times New Roman 12.

Sistema Internacional de Unidades (SI). Todos los resultados de laboratorio y otros, se informaran en unidades del SI o permitidas por este. Si se desea añadir las unidades tradicionales, estas se escribirán entre paréntesis.

Abreviaturas y siglas. Las precederá su nombre completo la primera vez que aparezcan en el texto. No figuraran en títulos ni resúmenes.

Los autores pueden enviar sus trabajos a:

Saiz@cecmed.sld.cu
cecmed.@cecmed.sld.cu

Consejo Editorial.