

ANUARIO CIENTÍFICO CECMED 2016

Año 14

ISSN 1817-3152

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

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

Consejo Editorial

Presidente:

Dr. C. Rafael B. Pérez Cristiá Director, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.

Editor Ejecutivo:

M.C. Lic. Lisette Pérez Ojeda Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.

Miembros:

M.C. Yaquelin Rodríguez Valdés Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
Dra. C. Celeste A. Sánchez González Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
Dra C. Diadelys Remírez Figueredo Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
Dra. S. Deybis Orta Hernández Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
Dra. Loida Oruña Sánchez Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
Lic. Dania Silva Hernández Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas.

Consejo de Redacción

Presidente:

M.C. Ing. Aymé Suárez Torra Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.

Miembros:

Lic. Liliana Cambas Baños Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
Lic. Eloína Amada Pérez Estrada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
M.C. Ing. Carmen Portuondo Sánchez Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.

Editores Asociados

Dra. Consuelo García Gea Instituto de Farmacia "San Pablo". Barcelona, España.
Dr. Guido Zambrana Águila Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia.
Dra. Irene Goncalves Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Venezuela.
Dra. Mirian Velásquez Navarro Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Venezuela.
Dr. C. Carlos Díaz Águila Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana. Cuba.
Dr. Jesús Saiz Sánchez Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.
Dra. Isabel R.C. Rojas Gattorno Centro Nacional de Biopreparados. La Habana, Cuba.
M.C. Arlene Rodríguez Silva Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

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

Las opiniones, consideraciones y puntos de vista de los autores no expresan necesariamente las de los editores del Anuario; es responsabilidad exclusiva de los primeros.

Realización de portada y contraportada: Reynold Cárdenas Rodríguez.

ANUARIO CIENTÍFICO CECMED

Teléfono: (537)216 4383.
correo electrónico: anuario@cecmecmed.cu



Certificado como publicación científica por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba.



CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

Calle 5ta. A, entre 60 y 62, Reparto Miramar, Playa. La Habana, Cuba.
Teléfono: (537) 216 4100.
Correo electrónico: cecmecmed@cecmecmed.cu
www.cecmecmed.cu

SUMARIO / CONTENTS

EDITORIAL

Convergencia reguladora/ 5

Rafael B. Pérez Cristiá

ARTÍCULOS DE POSICIÓN

La Autoridad Reguladora Nacional de Cuba y su actividad en el contexto internacional actual/ 7

Lisette Pérez Ojeda

Bases para el desarrollo e implementación de un marco regulador para nanomedicina en Cuba/ 14

Reynaldo Hevia Pumariega, Roselí Robaina González y Álda Hernández Mullings

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos de la Autoridad Reguladora cubana/ 21

Álda Hernández Mullings, Adriana Mederos Gómez, Reynaldo Hevia Pumariega y Roselí Robaina González

ARTÍCULOS ORIGINALES

Servicio de Información de Medicamentos, una herramienta de comunicación de la Autoridad Reguladora cubana/ 28

Adriana Mederos Gómez, Roselí Robaina González, Álda Hernández Mullings y Reynaldo Hevia Pumariega

Reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba 2003-2012/ 34

Ismay Alfonso Orta, María Eugenia Toledo Romaní, Gisele Coutín Marie, Anai García Fariñas, Roberto González Cruz y Giset Jiménez López

Reacciones adversas a los antiinflamatorios no esteroideos notificadas al sistema cubano de farmacovigilancia 2015/ 42

Grisel Viña Pérez y Francisco Debesa García

Regulación y control de medicamentos en respuesta a la política farmacéutica nacional/ 48

Celeste Aurora Sánchez González

Experiencia de Cuba en el Programa de Intercambio entre las Autoridades Nacionales Competentes/ 54

Magda Herrero Fernández-Mayor, Dulce María Martínez Pereira y Silvia Delgado Ribas

Caracterización de los aceites de semillas de Moringa oleífera de variedades naturalizadas en Cuba/ 59

Diana Gómez Mijans, Vicenta Pita Bravo y Beatriz Zumalacárregui de Cárdenas

COMUNICACIÓN CORTA

Enfoque regulador de la homeopatía en Cuba/ 63

Diadelis Remirez, Niovis Ceballos, Carmen Beatriz de la Cruz, Olga Lidia Jacobo, Antonio Cantero y Magalys Carrero

EDITORIAL

Regulatory convergence/ 5

Rafael B. Pérez Cristiá

PERSPECTIVE

The National Regulatory Authority of Cuba and its activity in the current international context/ 7

Lisette Pérez Ojeda

Basis for the development and implementation of a regulatory framework for nanomedicine in Cuba/ 14

Reynaldo Hevia Pumariega, Roselí Robaina González y Álda Hernández Mullings

REVIEW ARTICLE

Drug Information and Surveillance Unit of the Cuban Drug Regulatory Authority/ 21

Álda Hernández Mullings, Adriana Mederos Gómez, Reynaldo Hevia Pumariega y Roselí Robaina González

ORIGINAL ARTICLES

Drug Information Service, a Regulatory Authority communication tool/ 28

Adriana Mederos Gómez, Roselí Robaina González, Álda Hernández Mullings y Reynaldo Hevia Pumariega

Adverse antimicrobial reactions in Cuba 2003-2012/ 34

Ismay Alfonso Orta, María Eugenia Toledo Romaní, Gisele Coutín Marie, Anai García Fariñas, Roberto González Cruz y Giset Jiménez López

Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NAIDs) notified to the Cuban Pharmacovigilance system 2015/ 42

Grisel Viña Pérez y Francisco Debesa García

Drug regulation and control in response to the national pharmaceutical policy/ 48

Celeste Aurora Sánchez González

Cuba's experience in the Exchange Program among Competent National Authorities/ 54

Magda Herrero Fernández-Mayor, Dulce María Martínez Pereira y Silvia Delgado Ribas

Characterization of moringa *oleifera* seed oil from varieties naturalized in Cuba/ 59

Diana Gómez Mijans, Vicenta Pita Bravo y Beatriz Zumalacárregui de Cárdenas

BRIEF COMMUNICATION

Regulatory approach of homeopathy in Cuba/ 63

Diadelis Remirez, Niovis Ceballos, Carmen Beatriz de la Cruz, Olga Lidia Jacobo, Antonio Cantero y Magalys Carrero

INFORME TÉCNICO INSTITUCIONAL

Acciones realizadas para el mejoramiento de la actividad de ciencia y técnica en el CECMED 2015/ 66

Aymé Suárez Torra y Javier E. Vázquez Romero

INFORMACIONES

Ejemplos de referencias según Vancouver/ 70

Instrucciones a los autores/ 75

INSTITUTIONAL TECHNICAL REPORT

Actions taken to improve the activity of science and technology in 2015 by CECMED/ 66

Aymé Suárez Torra y Javier E. Vázquez Romero

INFORMATIONS

Examples of references according to Vancouver/ 70

Instructions to the authors/ 75

EDITORIAL

CONVERGENCIA REGULADORA

Por primera vez Cuba se convierte en la sede del Encuentro de Autoridades Competentes en Medicamentos de los Países Iberoamericanos (EAMI). Este importante foro, que celebra su XI edición y que organiza el CECMED como autoridad reguladora cubana, será en este 2016, el escenario propicio para que los países iberoamericanos intercambien sus experiencias y mejores prácticas de regulación con la mira puesta en el perfeccionamiento y fortalecimiento de la capacidad reguladora en la región.

Coincide con esta celebración, la publicación del Anuario Científico CECMED 2016, edición que dedicamos al EAMI mediante la presentación de trabajos que enfatizan en la necesidad e importancia de avanzar hacia la convergencia reguladora y la cooperación entre los países de la región.

La convergencia de los procedimientos de reglamentación entre las Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia (ARNr) existe y es una fortaleza que se sustenta en los resultados alcanzados en los procesos de calificación como organismo de regulación y fiscalización de medicamentos y productos biológicos realizados por la OPS.

El fortalecimiento de la confianza en las decisiones adoptadas por las ARNr y su convergencia, son elementos fundamentales para un acceso rápido y seguro a medicamentos y productos biológicos, para un mejor uso de los recursos y de las buenas prácticas de reglamentación existentes en los países de nuestra región. Representa, además, un ahorro en los costos de la industria y los gobiernos y contribuye a simplificar el proceso de evaluación reglamentaria, y por ende, imprime mayor dinamismo a la autorización de las tecnologías sanitarias.

Si bien es cierto lo anterior y con independencia de los avances alcanzados, la convergencia reguladora no transcurre con la celeridad esperada. Sin embargo, existen condiciones para aprovechar mucho más esa fortaleza e incrementar la confianza y favorecernos de las decisiones adoptadas por otras ARNr sobre problemas comunes y en áreas en las que se requiere una mayor orientación.

Es preciso por ello que se produzca una mayor sinergia entre las ARNr para lograr la interacción de los diversos elementos que conforman nuestros sistemas de reglamentación y convertirlos en punto de apoyo y beneficio mutuo para lograr resultados, que no se obtiene a través de acciones independientes sino con el reforzamiento de la colaboración y la cooperación.

RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
Director

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

LA AUTORIDAD REGULADORA NACIONAL DE CUBA Y SU ACTIVIDAD EN EL CONTEXTO INTERNACIONAL ACTUAL

The National Regulatory Authority of Cuba and its activity in the current international context

Lisette Pérez Ojeda

RESUMEN

El avance vertiginoso de la ciencia y la tecnología, coloca en el mercado nuevos productos que implica sin dudas, el fortalecimiento de los sistemas reguladores nacionales, en aras de la salud de la población. En 2006 las autoridades reguladoras de Argentina, Brasil, Chile, Cuba y México, se reúnen en Oaxaca, México, para construir una agenda común que permitiera consolidar la confianza mutua en materia reguladora. En Oaxaca se gestó el futuro proceso de evaluación y certificación de Autoridades Reguladoras de Referencia Regional. El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Autoridad Reguladora cubana, junto con las autoridades de Argentina, Brasil, Colombia México y Canadá, recibieron de la Organización Panamericana de la Salud, la certificación que los acredita como Autoridad Reguladora de Referencia Regional de Medicamentos y Productos Biológicos. La Autoridad cubana mantiene una actitud proactiva en la esfera internacional y desde su gestión canaliza soluciones que aportan al fortalecimiento de los sistemas de reglamentación de los productos médicos en la región de las Américas y más allá.

Palabras clave: Autoridad Reguladora cubana, Autoridad Reguladora de Referencia Regional, Organización Panamericana de la Salud.

ABSTRACT

The rapid advance of science and technology, place on the market new products that involves, undoubtedly, the strengthening of national regulatory systems in the interests of health of the population. In 2006, the regulatory authorities of Argentina, Brazil, Chile, Cuba and Mexico, meet in Oaxaca, Mexico, to create a common agenda that would allow strengthen mutual trust in regulatory matters. In Oaxaca, the future evaluation and certification process of the Regional Reference National Regulatory Authorities (RR/NRA) was developed. The Center for State Control of Drugs and Medical Devices, the Cuban Regulatory Authority, together with the authorities of Argentina, Brazil, Colombia Mexico and Canada, received from the Pan American Health Organization, the certification that accredits them as Regional Reference National Regulatory Authority for Medicines and Biological Products. The Cuban Regulatory Authority maintains a proactive attitude in the international arena and from its management channels solutions that contribute to the strengthening of regulatory systems for medical products in the Americas' region and beyond.

Keywords: Cuban Regulatory Authority, Regional Reference National Regulatory Authority, Pan American Health Organization.

INTRODUCCIÓN

El ámbito internacional sin duda, se ha caracterizado en los últimos años por la globalización, término utilizado para describir una amplia variedad de procesos y eventos en los cuales se encuentran algunos aspectos relacionados con la salud de los individuos.¹ El término se utilizó inicialmente para definir los grandes cambios culturales, que ya estaban impactando al mundo como resultado de los adelantos tecnológicos en materia de comunicación² y de manera general se define como la expansión global del mercado cuya génesis podría encontrarse en los profundos cambios sufridos en la producción y los ya citados adelantos tecnológicos en materia de comunicación; representa además una disminución virtual de las

barreras geográficas, pues el desarrollo tecnológico del transporte y las comunicaciones permiten reducir significativamente los tiempos de traslado de las mercancías y las personas.

El impacto de la globalización sobre el nivel de salud de la población y los servicios de atención médica es fuerte, particularmente en lo relacionado con los medicamentos, los medios de diagnóstico e insumos para la salud, que desde el punto de vista comercial son mercancías y cuyo uso, sin duda alguna, se ve afectado por este proceso, fundamentalmente en el precio relativo de los mismos y por consiguiente en su acceso. No obstante, estos productos son esenciales ya que de ellos depende en gran medida la restauración de la salud y por lo tanto deben estar asequibles para las personas que los necesiten. El organismo

de reglamentación o Autoridad Reguladora Nacional (ARN), es la entidad responsable de garantizar la seguridad y efectividad de estos productos de modo que lleguen a la población con la calidad requerida.

CONTEXTO INTERNACIONAL

A partir de las dos últimas décadas del siglo xx se desarrolló, tanto en los medios institucionales como en la sociedad en general, una mayor percepción del riesgo asociado al uso de productos para la salud, lo que conllevó a una mejor valoración y mayor exigencia hacia el trabajo de los organismos de regulación sanitaria encargados de garantizar su eficacia, efectividad, seguridad y calidad. Este fenómeno tiene su génesis en el avance vertiginoso de la ciencia y la tecnología que, con una velocidad nunca antes vista, coloca en el mercado nuevos productos que se convierten en desafíos para los reguladores y que, por consiguiente, contribuyen al desarrollo de esta disciplina.

En este sentido el énfasis se colocó en el fortalecimiento de los sistemas reguladores nacionales apoyado por los organismos sanitarios internacionales y sustentados por la cooperación técnica y la colaboración e intercambio entre países.

A nivel internacional existen diferentes iniciativas y foros de discusión que acercan a representantes de autoridades reguladoras de todo el mundo para discutir tendencias y retos pero también para compartir soluciones y determinar prioridades de acción. Tal es el caso de la Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA) y el Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos (IMDRF), ambas auspiciadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Recientemente, en 2013 surgió la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA), una nueva iniciativa de colaboración global que reúne a líderes de alto nivel para proporcionar liderazgo coordinado, coherente y estratégico que permita enfrentar los desafíos regulatorios globales, el mejor aprovechamiento de los recursos y expandir el alcance de la regulación. La Coalición es una entidad de nivel voluntario, ejecutivo, que proporciona orientación para el desarrollo de una serie de temáticas que son comunes a las misiones de muchas autoridades reguladoras.³ En sus reuniones se abordan distintos temas de vanguardia que retan las capacidades reguladoras de los países y se busca promover el desarrollo de esquemas de cooperación internacional que permitan fortalecer dichas capacidades.

En materia de cooperación internacional en el ámbito de la regulación sanitaria hemos asistido a un cambio de paradigma, si quince años atrás el enfoque

estaba dirigido a la armonización de los requisitos de la reglamentación farmacéutica, en el momento actual se trabaja en pos de la convergencia regulatoria y el reconocimiento mutuo entre entidades de regulación. La OMS, de acuerdo a su mandato de “desarrollar, establecer y promover normas internacionales con respecto a productos alimenticios, biológicos, farmacéuticos y similares”,⁴ apoya a los Estados Miembros en la implementación de sus políticas de medicamentos y provee orientación a través de la evaluación de sus sistemas regulatorios de medicamentos.

La evaluación de estos sistemas se realiza a través de un instrumento denominado “Herramienta de Recolección de datos para la revisión de los sistemas Reguladores de Medicamentos”,⁵ que permite en base a parámetros estandarizados una revisión de la autoridad reguladora y la identificación de sus brechas, avances estratégicos y posibles demandas de apoyo; cuenta además con un mecanismo de evaluación concretado en una “Guía práctica para conducir las evaluaciones”,⁵ que contiene 16 módulos de análisis. El alcance de las evaluaciones puede variar en dependencia de los objetivos que se persiguen; se parte del principio de evaluar la funcionalidad de la autoridad nacional de reglamentación del país productor para demostrar la validez de su supervisión a los productos bajo su alcance regulador.⁶

En octubre de 2014 y como parte del programa de reformas de la OMS, se inició un proceso de consulta internacional sobre el fortalecimiento de los sistemas reguladores con particular énfasis en la unificación y actualización de la herramienta de evaluación cuya última reunión se efectuó en diciembre de 2015. Este proceso da cumplimiento además al mandato de la resolución WHA.67.20 “Fortalecimiento del Sistema de Reglamentación de los productos médicos” la cual reconoce:

[...] las numerosas actividades nacionales y regionales existentes para fortalecer la capacidad de reglamentación (incluso recurriendo a una variedad de modelos), aumentar la coherencia regulatoria y la convergencia de los organismos de reglamentación, y mejorar las buenas prácticas de gobernanza, en particular la transparencia en la adopción de decisiones, lo que propicia la disponibilidad de productos médicos de calidad, seguros, eficaces y asequibles y pide a la Directora de la OMS “que continúe prestando apoyo a los Estados Miembros que lo soliciten en el fortalecimiento de sus sistemas de reglamentación”, por ejemplo, según proceda, manteniendo la evaluación de los sistemas nacionales de reglamentación y la aplicación de los instrumentos de evaluación de la OMS entre otros.⁷

Un espacio importante de intercambio técnico entre autoridades reguladoras lo constituye la Red de Autoridades Competentes en Medicamentos de los Países Iberoamericanos (EAMI). Este es un foro para que al máximo nivel de decisión las ARN de los mencionados países intercambien experiencias en los temas más actuales de la regulación sanitaria y las mejores prácticas regulatorias, de modo que se identifiquen experiencias positivas y se puedan reproducir en cada uno de ellos, de acuerdo a su realidad y legislación particular. Surge en el 1997 en Madrid, y realiza encuentros bienales en los que participan los 21 países miembros: España, Portugal y 19 países latinoamericanos.

Desde el 2014 la Red EAMI ha sido reconocida por la Secretaría de las Cumbres Iberoamericanas de Jefes de Estado y de Gobierno. En ese mismo año se aprobó el Plan Estratégico de la Red 2014-2018 que actualizó su misión con el propósito de: “generar conocimiento a través del intercambio de experiencias, información técnica, legislativa y organizativa que garantice a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, el acceso a medicamentos y dispositivos médicos asegurando la calidad, eficacia, seguridad, correcta identificación e información de los mismos”.⁸

Como resultado de las actuaciones coordinadas y el desarrollo de un plan de trabajo bienal se logra vincular por medio de redes a dos niveles de decisión: autoridades y técnicos, todos ellos expertos en el sector del medicamento y políticas de salud pública, lo que muestra que las autoridades reguladoras de medicamentos tienen un alto potencial para el desarrollo de una colaboración conjunta en el campo técnico, regulatorio y científico.

LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

La regulación y vigilancia sanitaria en región de las Américas ha transitado por diversas fases de desarrollo y en este proceso no puedo obviarse que es una región con profundas asimetrías, donde persisten desigualdades en el acceso entre poblaciones pobres y vulnerables, y aún existe fragmentación y segmentación en los sistemas que garantizan el acceso a las tecnologías sanitarias. En el caso particular de las autoridades reguladoras nacionales, existen grandes diferencias en cuanto a la estructura y autonomía de los órganos de regulación, en los sistemas de financiamiento y en su capacidad reguladora para garantizar el cumplimiento efectivo de sus funciones.

En este contexto surge en 1999 la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) como iniciativa de las ARN de la región de las Américas y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que apoya los procesos

de armonización de la reglamentación farmacéutica en esta región en el marco de las realidades y las políticas sanitarias nacionales y subregionales y el reconocimiento de las asimetrías preexistentes. Tiene la misión de impulsar la armonización de la reglamentación farmacéutica abarcando aspectos de calidad, seguridad, eficacia y uso racional de los productos farmacéuticos, así como fortalecer las capacidades de las ARN en la región, con base en el derecho de la población al acceso a medicamentos de calidad de acuerdo con los avances de la ciencia y la tecnología.⁹

En el momento actual, donde se ha pasado de la armonización a la búsqueda de la convergencia reguladora, esta Red, que mantuvo su trabajo en grupos temáticos que dieron como resultado un grupo de documentos técnicos armonizados que han servido de guía al trabajo de los países de la región, desplegó, a solicitud de sus miembros un Plan de Desarrollo Estratégico 2014-2020. Este plan, que responde al nuevo contexto regional, está enfocado en fortalecer la capacidad de las ARN de las Américas para que cumplan su mandato regulatorio de manera eficiente, efectiva y transparente, por medio de una mayor cooperación que permita avanzar hacia la convergencia y la armonización regulatoria. Para su implementación se cuenta con la participación de las propias ARN, que se apoyan en el trabajo y la cooperación ofrecida por aquellas de mayor fortaleza y desarrollo en la región.

En 2006 un grupo de cinco autoridades reguladoras de América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Cuba y México) se reunieron en Oaxaca, México, con la propuesta de construir una agenda común que permitiera consolidar la confianza mutua en materia reguladora en beneficio del bienestar económico y de la salud pública de los habitantes de la región. En esta reunión, que contó con la participación de la OPS, se gestó el futuro proceso de evaluación y certificación de Autoridades Reguladoras de Referencia Regional como iniciativa para contar con un mecanismo regional de certificación de las autoridades reguladoras enfocado a la evaluación de su desempeño en el cumplimiento eficiente de todas sus funciones, para lo cual se solicitó el acompañamiento y apoyo de la OPS como organización regional con un mandato claro en todos los temas de salud pública. Las propias autoridades reguladoras nacionales construyeron de manera conjunta y consensuada los mecanismos, procedimientos y herramienta de evaluación.

De acuerdo al sistema de evaluación y calificación definido en cuatro niveles, se reconoce como Autoridades Reguladoras de Referencia Regional de Medicamentos y Productos biológicos a aquella (ARN) competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad

de los medicamentos. La OPS se desempeña como facilitador del proceso, participa igualmente en las evaluaciones y es quien finalmente otorga la certificación de Autoridad Reguladora de Referencia Regional de Medicamentos y Productos Biológicos (ARNr) a aquellas que alcanzaron el nivel máximo en la escala evaluativa (IV).

El proceso de evaluación es totalmente voluntario y a solicitud de los países, comenzó en el segundo semestre de 2009 y hasta el momento seis autoridades reguladoras nacionales han sido calificadas en el nivel IV: la Administración Nacional de Medicamentos y alimento de Argentina (ANMAT) la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (INVIMA), el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y dispositivos Médicos de Cuba (CECMED), la Comisión Federal para la Protección contra Riesgo Sanitario de México (COFEPRIS) y *Health Canada* de Canadá. La FDA de los Estados Unidos de América está actualmente en proceso de evaluación.

Un hito significativo fue la discusión de la iniciativa de contar con un proceso de evaluación y certificación de las autoridades nacionales que permita trabajar en el fortalecimiento de sus capacidades, a solicitud de los Estados Miembros de OPS, en la 50 Reunión del Consejo Directivo efectuada en septiembre de 2010 y la aprobación de la OPS de la Resolución CD50. R9 “Fortalecimiento de las autoridades reguladoras nacionales de medicamentos y productos biológicos”,¹⁰ en la cual:

Se insta a los Estados Miembros a que fortalezcan y evalúen su capacidad reguladora con respecto a las funciones propias de un organismo de regulación y fiscalización de medicamentos y productos biológicos mediante un examen del cumplimiento de sus funciones esenciales y la utilización de los resultados de la calificación y la designación de la autoridad reguladora de referencia regional para robustecer su desempeño en cuanto a la función rectora de la autoridad sanitaria.

Las autoridades de referencia trabajan de manera conjunta en una estrategia de fortalecimiento mutuo y de apoyo técnico, trabajo regional que se inició en 2011 en La Habana con las tres primeras ARN certificadas (ANMAT, ANVISA y CECMED) y después, a medida que obtuvieron la categoría de autoridad reguladora de referencia regional (INVIMA, COFEPRIS y HC), fueron incorporándose al trabajo regional. Este trabajo fue organizado y refrendado en reunión efectuada en 2013 en la sede de OPS. En esa reunión se aprobó el mecanismo de trabajo conjunto de las autoridades de

referencia y se le otorgó la coordinación del mismo a una de ellas por un período rotativo de dos años, rol que fue entregado al CECMED en el primer período y que fue ratificado en la reunión de 2015 realizada en Bogotá, Colombia con el auspicio de INVIMA.

La OPS realizó un diagnóstico de las fortalezas y las oportunidades de mejora de los sistemas reguladores en los países de la región y señaló la necesidad de hacer un análisis acerca del estado de las capacidades reguladoras en la misma.

El análisis se realizó en dos etapas, la primera partió del examen de los indicadores básicos provenientes del perfil farmacéutico de cada país y la segunda, utilizó los indicadores avanzados de la herramienta de certificación de autoridades; la valoración final demostró una vez más las profundas asimetrías entre las subregiones.

La ARN en Cuba, una vez analizados los datos y de acuerdo a la Subregión a la que pertenece (Caribe Latino), es reconocida como autoridad competente, con autonomía y una sólida base legal que soporta su accionar, un robusto sistema de gestión de calidad certificado nacional e internacionalmente, recursos humanos capacitados y comprometidos con la misión institucional así como la disposición de detectar la problemas que aún persisten e introducir las soluciones o mejoras que sean necesarias.

Hemos expuesto el contexto internacional más actual donde se desenvuelve el CECMED y es propósito de este trabajo mostrar la labor que realiza esta ARN en las diferentes iniciativas y la posición que asume.

LA AUTORIDAD REGULADORA NACIONAL CUBANA Y LAS INICIATIVAS REGIONALES

El CECMED se crea en 1989 como Autoridad Reguladora Nacional de medicamentos y medios de diagnóstico *in vitro* de la República de Cuba dada la prioridad que tiene la protección de la salud de la población dentro de la política sanitaria nacional y la necesidad de contar con una entidad reguladora independiente que diera respuesta a la proyección del país de convertir la industria biotecnológica y médico farmacéutica en una de las principales ramas de la economía nacional.

En el año 2011 ocurre el proceso de fusión con el Centro para el Control Estatal de Equipos Médicos, entonces CCEEM, consolidándose en una sola estructura administrativa la regulación de medicamentos y dispositivos médicos, estos últimos en su definición más amplia incluyen a los medios de diagnóstico *in vitro*. En este proceso se mantienen las siglas CECMED, ahora como Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos aprovechando el reconocimiento internacional con que ya contaba.

El CECMED, desde su creación, ha transitado por diversas etapas de desarrollo institucional en las que el perfeccionamiento continuo de su gestión ha sido siempre el derrotero final; en cada una de ellas su actuación en el contexto internacional ha ocupado un lugar prioritario. Si bien en sus inicios la cooperación internacional de otras ARN y organizaciones como OPS y OMS fue decisiva para el desarrollo de sus capacidades científicas y técnicas, en el momento actual, donde es reconocida como una autoridad reguladora fuerte, asume el compromiso de fortalecer la regulación sanitaria de medicamentos y dispositivos médicos a través de toda la región y promover la interacción, la transferencia de tecnologías y la cooperación tecnológica a nivel regional y global.

En el momento actual la institución cuenta con un Plan de Desarrollo Institucional que consta de tres objetivos fundamentales, uno de ellos plantea: “Lograr la internacionalización de los servicios mediante el fortalecimiento de las relaciones de cooperación con la OPS y la OMS y otros organismos internacionales, la expansión de las relaciones internacionales de cooperación con otras ARN y entidades nacionales y extranjeras afines, que posibilite una mayor inserción de su actividad en el entorno internacional y avanzar hacia la convergencia regulatoria con otros países a partir de la experiencia acumulada.”¹¹

En el ámbito global el trabajo con la Organización Mundial de la Salud ha sido decisivo y se mantiene como una prioridad institucional. Desde el año 2000 en el que el sistema regulador de vacunas del CECMED fue evaluado por esta organización como parte del proceso de precalificación de la vacuna cubana contra la Hepatitis B (Herberbiovac HB) ambas entidades han trabajado de manera conjunta, la OMS apoyando el desarrollo y fortalecimiento de las capacidades nacionales en diferentes modalidades y el CECMED por su parte integrándose activamente en las diferentes iniciativas, grupos de trabajo internacionales y acciones de capacitación y fortalecimiento de capacidades técnicas en las diferentes regiones del planeta. Hoy por hoy el CECMED cuenta con un grupo de especialistas identificados por la OMS como expertos en diversos temas que forman parte de los equipos de evaluación de otras ARN y participan como facilitadores en las acciones de capacitación de dicha organización en áreas tales como la evaluación y autorización de ensayos clínicos, la certificación de sitios clínicos y la inspección y certificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Significativa ha sido además la participación activa en la Red de Reguladores de Vacunas de países en Desarrollo (DCVRN por sus siglas en inglés), el Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad

Intelectual (IGWG), el Comité de Estandarización de Productos Biológicos y más recientemente el Grupo de Cooperación Internacional para la Medicina Herbaria entre otros.

La Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos y el Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos se mantiene como foros prioritarios de participación del CECMED así como, en los últimos dos años, el trabajo activo en la consulta internacional, citada antes, sobre el fortalecimiento de los sistemas de regulación nacional. En la mencionada consulta se discute la construcción de una herramienta global de evaluación de las autoridades reguladoras nacionales, y al respecto la posición de CECMED ante el debate actual es lograr que la herramienta que finalmente se apruebe esté enfocada al logro de construcción de capacidades de regulación y al fortalecimiento de la regulación sanitaria, más que a la calificación de las ARN evaluadas en un lugar u otro, así como al reconocimiento e integración con otros modelos exitosos existentes, como es el caso de la región de las Américas.

Otro foro de interés es la Red de Autoridades Competentes en Medicamentos de los Países Iberoamericanos (EAMI) a la el CECMED se incorpora en su sexta reunión celebrada en Costa Rica en el año 2000 y desde entonces ha mantenido una participación activa, formando parte de sus grupos de trabajo de Propiedad Intelectual, Combate a la Falsificación de Medicamentos y más recientemente al Grupo de Cooperación OPS/EAMI. En el año 2008 es elegido miembro de secretariado, función que ejerció durante los cuatro años establecidos y en el momento actual organiza la XI edición de estos encuentros que, bajo el lema “De la estrategia a la acción en medicamentos” que se realizará en Cuba del 21 al 24 de junio de 2016.

La cooperación en el contexto regional es sin dudas prioridad institucional del CECMED, que se encuentra entre las seis ARN promotora del proceso de certificación de autoridades de referencia regional y posteriormente propuso el mecanismo de trabajo conjunto de estas autoridades para contribuir al fortalecimiento de las capacidades de regulación sanitaria en la región, para ello organizó las dos primeras reuniones de trabajo entre ARN en La Habana en los años 2010 y 2011 y coordina actualmente el mecanismo de trabajo creado al efecto. Esto sin obviar la participación desde sus inicios en la Red PARF coordinando el grupo de trabajo de vacunas e integrando el resto de los grupos tales como Ensayos Clínicos y Farmacovigilancia, entre otros. Recientemente se incorporó como miembros del Comité Directivo de esta red y asume el compromiso de apoyar al desarrollo de su plan estratégico¹² que plantea cuatro objetivos relacionados con impulsar

la gobernanza eficiente de la Red, definir estrategias y mecanismos de convergencia y armonización regulatoria y apoyar su divulgación, adopción e implementación por las ARN regionales, fortalecer las competencias en buenas prácticas regulatorias y ciencias regulatorias así como promover el intercambio de experiencias y conocimientos regulatorios.

Respecto a la regulación de los dispositivos médicos, el CECMED, que en el año 2014 recibió la condición de Centro Colaborador de la OPS y la OMS para la regulación de tecnologías médicas, ha priorizado su trabajo en apoyo a la OPS en la construcción, de conjunto con las ARN de la región de la herramienta de evaluación para esta actividad reguladora, que se incorporará al proceso de certificación de ARN de referencia, que hasta el momento solo alcanza a medicamentos y productos biológicos.

Para lograr fortalecimiento de la regulación sanitaria en la región y la construcción de capacidades el CECMED aborda también la cooperación de forma bilateral, proveyendo asesoría técnica y desarrollando actividades de intercambio con aquellas autoridades homólogas que así lo solicitan; acumulando experiencia de trabajo conjunto con entidades como la Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador, La Dirección General de Insumos, Medicamentos y Drogas DIGEMID de Perú, el Instituto Nacional de Salud Pública de Chile y la Dirección Nacional de Medicamentos de Nicaragua, entre otras. No podemos obviar además el trabajo continuo con el resto de las autoridades de referencia con las cuales acumula exitosas experiencias, como en el caso del Comité Técnico Regulatorio ANVISA-CECMED, que en 10 años de trabajo permanente, ha acompañado los procesos de transferencia de tecnología entre Cuba y Brasil que ha permitido el acceso rápido y efectivo a los medicamentos objeto de transferencia, que en la mayoría de los casos se trata de productos de alto costo y gran impacto en los programas públicos de salud.

COMENTARIO FINAL

Desde su creación, la ARN de Cuba, mantiene un actitud proactiva en la esfera internacional identificando los retos a que se enfrenta en cada momento, las transformaciones necesarias para enfrentarlos y la contribución externa que desde su gestión puede hacer para aportar al fortalecimiento de los sistemas de reglamentación de los productos médicos en la región y más allá.

En el momento presente frente al contexto actual cada vez más dinámico y exigente al que se enfrenta la regulación sanitaria, el CECMED ha aprobado un Plan de Desarrollo Estratégico que, a partir del análisis de los elementos que caracterizan el entorno

nacional e internacional, colocó entre sus tres objetivos priorizados consolidar la internacionalización del CECMED mediante el fortalecimiento de las relaciones de cooperación con los organismos internacionales, la expansión de las relaciones internacionales de cooperación con otras ARN y entidades nacionales y extranjeras afines, que posibilite una mayor inserción de su actividad en el entorno internacional y avanzar hacia la convergencia regulatoria con otros países a partir de la experiencia acumulada.

Tomando como base la Resolución CD50.R9 del Consejo Directivo de la OPS “Fortalecimiento de las Autoridades Regulatoras Nacionales de Medicamentos y Productos Biológicos”¹⁰ (2010) y el plan de desarrollo estratégico de la Red PARF (2014-2020) dirige sus acciones internacionales a la promoción de la convergencia reguladora entre las ARN, con particular énfasis en la región de las Américas, el establecimiento de acuerdos de cooperación y de reconocimiento y a la promoción del diálogo regulatorio y la construcción de confianza mediante la colaboración, el intercambio de experiencias e información en los procesos de regulación sanitaria

Agradecimientos

Al Dr. Rafael Pérez Cristiá, Director del CECMED y gestor del Plan de Desarrollo Institucional y de muchas de las acciones que se recogen en este documento, a los miembros del Grupo de Tarea institucional donde se presentó la génesis de este trabajo. A Dania Silva, editora de la Revista Anuario Científico de CECMED, por sus excelentes sugerencias para lograr la culminación de este documento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molina Salazar RE. Rivas Vilchis JF, Ramírez Muñoz MA. Globalización, salud y medicamentos. Análisis Económico. 2002 [citado 30 Sept 2015];XVII(primer semestre). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=41303507>
2. Gereffi G. Global production systems & third world development. Stalling B, editor. Global change, regional response: the international context of Development. Cambridge: Cambridge University Press; 1995.
3. The International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). WHO Drug Information. Geneva: WHO; 2015 [cited 2106 Jan 20];29(1). Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js21800en/>
4. Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Nueva York: OMS; 1946 [citado 20 Ener 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/SP/constitucion-sp.pdf>
5. Data Collection Tool for the Review of Drug Regulatory Systems. (WHO/TCM/MRS/2007.2). Geneva: WHO; 2007 [cited 2016 Jan 20]. Available at: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/ENdatacollectiontool.pdf
6. Practical Guidance for Conducting a Review. Regulatory Support Series N° 12. 2007. WHO/TCM/MRS/2007.2. Geneva:

- WHO; 2007 [cited 2015 Feb 12]. Available at: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/GuideAssessRegSys.pdf
7. WHA 67.20. Fortalecimiento del sistema de reglamentación de los productos médicos, 24 de mayo de 2014. Ginebra: WHO; 2014.
 8. Red de Autoridades Competentes en Medicamentos de los Países Iberoamericanos. Plan estratégico 2014-2020. Secretaría de las Cumbres Iberoamericanas: EAMI; 2014 [citado 12 Dic 2015]. Disponible en: https://www.redeami.net/web/eami/seccion/contenedor_secciones/eami_conten_plan_estrategico.htm
 9. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Región de la Américas: Red PARF; 1999 [citado 30 Sept 2015]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&id=1156&layout=blog&Itemid=513&lang=es
 10. OPS. Resolución CD50.R9. Fortalecimiento de las Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos y Productos Biológicos. Washington, D. C.: OPS; 2010 [citado 12 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/CD50.R9-s.pdf>
 11. Plan de Desarrollo Estratégico del CECMED 2015-2019. La Habana: CECMED; 2015 [citado 10 Feb 2016]. Disponible en http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/plan_de_desarrollo_estrategico_cecmec_2015-2019.pdf
 12. Plan de Desarrollo Estratégico 2014-2020. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). Región de la Américas: Red PARF; 2015 [citado 30 Sept 2015]. Disponible en: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com>
- Lisette Pérez Ojeda.* Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba.
E-mail: lisette@cecmec.cu
- Recibido: 26 de febrero de 2016.
Aceptado: 26 de abril de 2016.

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

BASES PARA EL DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN MARCO REGULADOR PARA NANOMEDICINA EN CUBA

Basis for the development and implementation of a regulatory framework for nanomedicine in Cuba

Reynaldo Hevia Pumariega, Roselí Robaina González y Árida Hernández Mullings

RESUMEN

El desarrollo de la nanomedicina se ha convertido en un reto para las agencias reguladoras de medicamentos. En Cuba, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Autoridad Reguladora Nacional, es la encargada de promover y proteger la salud pública a través de un sistema regulador aplicado a los productos bajo su alcance, por ello el desarrollo de regulaciones a productos para la salud que se encuentren en escala nano es una necesidad y una obligación. El propósito de este trabajo es establecer las bases que sostendrá el marco regulador para nanoproductos con aplicación médica, no solamente de producción nacional, sino también extensiva a los productos importados a través de un control eficiente. Estas bases establecen los aspectos que deben ser considerados en la evaluación de estos nanoproductos así como las estrategias a seguir para su regulación.

Palabras clave: Nanotecnología, regulaciones.

ABSTRACT

The development of nanomedicine has become a challenge for drug regulatory agencies. In Cuba, the Center for State Control of Drugs and Medical Devices (CECMED), the National Regulatory Authority, is responsible for promoting and protecting public health through a regulatory system applied to the products under its scope, so the development of regulations for health products that are in a nano scale is a necessity and an obligation. The objective of this paper is to establish the bases that will support the regulatory framework for nanoproducts with medical application but also extended to products that are imported through an efficient control system. The "Bases for the development and implementation of a regulatory framework for nanomedicine in Cuba", establish the aspects that should be considered in the evaluation of nanoproducts with medical application as well as the strategies to be followed for their regulation.

Keywords: Nanotechnology, regulations.

INTRODUCCIÓN

La nanociencia es un área emergente de la ciencia que se ocupa del estudio de los objetos cuyo tamaño es desde cientos a décimas de nanómetros.¹ Un nanómetro es la mil millonésima parte de un metro, o millonésima parte de un milímetro.²

Con la llegada del siglo XXI, se produjo un auge vertiginoso de las nanotecnologías y un creciente optimismo acerca de sus posibles aplicaciones, lo cual ha conducido al consenso general de que se estará en presencia de una segunda revolución industrial.^{3,4}

La nanotecnología es el estudio, diseño, creación, síntesis, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a través del control de la materia a nanoescala, así como la explotación de fenómenos y propiedades de esta materia.^{1,5}

En los últimos diez años existe un gran impulso en la utilización de las nanotecnologías en la medicina en tres campos fundamentales: liberación controlada

de fármacos (o nanoterapia), el nanodiagnóstico y la terapia regenerativa.^{3,5}

La nanoterapia consiste en el desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada de medicamentos, que se basan en la utilización de nanoestructuras que transportan el fármaco hasta la zona dañada y solo cuando la han reconocido lo liberan.^{3,5}

El nanodiagnóstico es la identificación de las enfermedades en sus etapas iniciales mediante el empleo de nanodispositivos, lo cual permitirá, con la utilización inmediata del tratamiento específico, una mayor posibilidad de recuperación del paciente.^{3,6}

La terapia regenerativa se ocupa de la reparación o sustitución de tejidos y órganos dañados mediante la aplicación de métodos procedentes de las terapias génica, celular y biorregenerativa, así como la ingeniería de tejidos. Se basa en la estimulación de los propios mecanismos reparadores del cuerpo humano.^{3,5}

A pesar de los posibles beneficios de las nanotecnologías, también pueden representar riesgos para la

salud humana, de otros seres vivos y el medioambiente durante el ciclo de vida de los productos, por tales motivos se requiere de la identificación y evaluación de tales riesgos. Esto obliga al desarrollo de políticas responsables que no limiten su aprovechamiento y que a la vez sean capaces de garantizar una relación beneficio/riesgo favorable.

Dentro de los documentos novedosos confeccionados al respecto se encuentran los “Lineamientos para regulaciones sobre nanotecnologías para impulsar la competitividad y proteger el medioambiente, la salud y la seguridad de los consumidores”, desarrollados por los Estados Unidos Mexicanos. Es criterio de algunos autores que la tónica principal de estos lineamientos, a pesar de que tratan sobre la protección, es la de beneficiar el comercio, evitar barreras innecesarias y promover la capacidad y aptitud.⁷

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) como Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos de la República de Cuba, está encargado de promover y proteger la salud pública a través de un sistema regulador aplicada a los productos bajo su alcance, por ello el desarrollo de regulaciones a productos para la salud que se encuentren en escala nano es una necesidad y una obligación, pero para lograr dicho propósito se hace necesario establecer las bases sobre las que se sustentará el marco regulador para nanoprodutos con aplicación médica.

BASES PARA EL DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN MARCO REGULADOR PARA NANOMEDICINA EN CUBA

Las Bases para el desarrollo e implementación de un marco regulador para nanomedicina en Cuba, establecen los aspectos que deben ser considerados para evaluar este tipo de productos y las estrategias a seguir.

Aspectos a considerar en la evaluación de nanoprodutos con aplicación médica

Son fundamentales los siguientes aspectos y proyecciones:

- Relación beneficio-riesgo favorable.
- La composición química de los nanomateriales no es suficiente para caracterizarlos. Las propiedades de cada uno varían según sus dimensiones a escala nano.
- En cada producto a evaluar se debe demostrar su necesidad y beneficios reales respecto a otras alternativas existentes.
- Revisión y evaluación de la información internacional disponible como vía para adoptarla o incorporarla en los casos que proceda.
- Los nanomateriales tienen una relación superficie-masa mucho mayor que sus homólogos a escalas superiores, que les confiere mayor potencial reactivo y catalítico. Los efectos cuánticos pueden modificar el comportamiento de la materia en la nanoescala.
- Revisión periódica, ágil y flexible de las regulaciones existentes, normativas y de estas bases a fin de mantener una actualización constante, paralelo al acelerado desarrollo de las nanotecnologías e informaciones generadas de ellas.
- Participación activa de la industria con incremento de la información generada que sirva de base para el desarrollo de las regulaciones.
- Establecer regulaciones mínimas, sobre bases científicas que no constituyan un freno al desarrollo.
- Reforzar las medidas precautorias para minimizar riesgos.

Proyecciones estratégicas

1. Adoptar las regulaciones internacionales que sean factibles de aplicar y no entren en contradicciones con las legislaciones vigentes en el país.
2. Adoptar las regulaciones nacionales que puedan servir de base para los nanoprodutos de aplicación médica.
3. Mantener un sistema de vigilancia activa y particularizada durante el uso de productos médicos nacionales e importados que incluyan nanomateriales.
4. Fomentar la participación ciudadana en los aspectos regulatorios relacionados con nanomateriales empleados en salud pública y mantener informado a los consumidores de los aspectos relacionados con ella.
5. Elaborar nuevas regulaciones o requisitos adicionales o complementarios; las cuales se hacen necesarias dado el comportamiento diferente de las nanopartículas en relación con las mismas sustancias en escalas superiores.
6. Tomar decisiones regulatorias sobre bases técnicas y científicas sólidas de manera tal que no limiten la innovación y el desarrollo, pero que primen los beneficios sobre los riesgos como mecanismo para proteger la salud pública.
7. Mantener un enfoque multidisciplinario sobre la base de un código de ética.
8. Establecer las funciones y responsabilidades de fabricantes, distribuidores (mayoristas y minoristas), exportadores e importadores sobre los nanomateriales de producción nacional e importados de

manera tal que permitan mantener una información actualizada de los mismos durante su ciclo de vida como medio para proteger la salud pública.

9. Capacitación continuada del personal técnico. Este documento parte de la premisa de que la toma de decisiones regulatorias debe ser sobre bases técnicas y científicas sólidas, de manera tal que no limiten la innovación y el desarrollo y que primen los beneficios sobre los riesgos como mecanismo para proteger la salud pública.

Conformación de grupo de trabajo del CECMED para la revisión y elaboración de un marco regulador

Se creó un grupo de trabajo integrado por 11 especialistas que permite abarcar las seis funciones básicas relacionadas con medicamentos (registro sanitario, autorización de ensayos clínicos, liberación de lotes, inspección de Buenas Prácticas de Fabricación, vigilancia poscomercialización y acceso a laboratorios de control); así como las relacionadas con la regulación de equipos y dispositivos médicos.

Esta acción está en correspondencia con las desarrolladas por la *Food and Drug Administration* (FDA) y Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En el 2006 la FDA creó el grupo de trabajo de nanotecnologías, con el objetivo de identificar y recomendar formas de abordar las lagunas de información o en las políticas, para la evaluación de seguridad en los productos regulados que contienen materiales a nanoescala.⁸ En el año 2009 la EMA estableció un grupo especial de expertos sobre nanomedicina, que incluye a especialistas seleccionados de la red regulatoria europea, que ayudan con la revisión de las directrices sobre nanomedicina y los debates de la agencia sobre estos temas.⁹

A partir de la creación de este grupo se trabajó en el cumplimiento de las primeras cuatro proyecciones que fueron elaboradas.

REGULACIONES INTERNACIONALES DE OTRAS AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

FDA. Estados Unidos

La FDA publicó en junio de 2014, un documento de orientación a la industria, que refleja el pensamiento de la agencia sobre el uso de la nanotecnología en los productos ya regulados. Esta política de regulación apoya la innovación bajo la supervisión apropiada y se centra en la comprensión de las interacciones de los nanomateriales con los sistemas biológicos así

como en la adecuación de las pruebas para evaluar la seguridad, eficacia y calidad de los productos que contengan nanomateriales.

La Guía para la Industria, identifica dos puntos a considerar como herramienta para evaluar si los productos regulados por la FDA implican la aplicación de la nanotecnología; ellos son:

1. Si un material o producto terminado, está diseñado para tener al menos una dimensión exterior, o una estructura interna o superficie, en el rango de nanoescala (aproximadamente de 1 nm a 100 nm). Además, teniendo en cuenta que los materiales o productos terminados pueden también exhibir propiedades relacionadas o fenómenos, atribuibles a una dimensión (es) fuera del rango de nanoescala, que son relevantes para las evaluaciones de la seguridad, la eficacia, rendimiento, calidad, impacto en la salud pública, o la situación reglamentaria de productos, se tendrán en cuenta.
2. Si un material o producto terminado está diseñado para exhibir propiedades o fenómenos, incluidas las propiedades físicas o químicas o efectos biológicos, que son atribuibles a su dimensión(es), aunque estas dimensiones estén fuera del rango de escala nanométrica hasta un micrómetro (1.000 nm).

Un resultado afirmativo a cualquiera de los aspectos a ser evaluados podría sugerir la necesidad de una atención especial por la agencia o la industria en el producto para identificar y abordar las posibles implicaciones para la seguridad, la eficacia, el impacto en la salud pública o la situación reglamentaria del producto.

La agencia comunica que estos aspectos pueden estar sujetos a cambios en el futuro a medida que se obtenga nueva información científica, con el objetivo de perfeccionarlos, ya sea aplicable en general a todos los productos regulados o solo a productos o clases específicas. Los cambios pueden estar dados por parámetros de tamaño de partículas o la introducción de parámetros adicionales, tales como los relacionados con la distribución del tamaño de partícula o propiedades específicas del producto.

También establece que la industria sigue siendo responsable de garantizar que sus productos cumplen con todos los requisitos legales aplicables, incluidas las normas en materia de seguridad sin importar la naturaleza emergente de la tecnología utilizada en la fabricación del producto. También insta a los fabricantes a consultar con la autoridad reguladora en el inicio del proceso de desarrollo de productos para intercambiar sobre elementos relacionados con la seguridad, eficacia, u otros atributos de los productos que contienen nanomateriales, o sobre la situación reglamentaria de tales productos.¹⁰

Health Canada

En el 2011 esta autoridad elaboró la Declaración Política sobre la definición de trabajo de Health Canada para nanomateriales. El alcance de la misma comprende a los nanomateriales que son fabricados para ser comercializados o forman parte de un producto o sustancia regulada.

Entre los aspectos que debe cumplir un producto para ser considerado por la autoridad como nanomaterial se encuentran: cualquier sustancia o producto manufacturado y cualquier ingrediente, dispositivo o estructura que estén dentro de la escala nanométrica en al menos una dimensión exterior, o tienen una estructura interna o superficial en la nanoescala, o es más pequeño o más grande que la nanoescala en todas las dimensiones y presenta una o más propiedades a nanoescala/fenómenos.

El término “nanoescala” significa 1 a 100 nanómetros, así como que “propiedades a nanoescala/fenómenos” se refiere a las propiedades relacionadas con el tamaño, que no se extrapolan fácilmente de las observadas en los átomos individuales, moléculas o materiales de mayor tamaño. Por ejemplo, a una escala superior a la nano, el oro no es muy reactivo, pero a nanoescala puede actuar como un catalizador químico. Para efectos de evaluación del riesgo, este término incluye efectos biológicos o ambientales observables resultantes de las propiedades del tamaño relacionadas como se describe anteriormente y el término “manufacturado” incluye los procesos de ingeniería y el control de la materia que conducen a la síntesis, la generación, la fabricación o el aislamiento de los nanomateriales. Este término también incluye los componentes naturales que han sido utilizados o manipulados deliberadamente para tener propiedades a nanoescala, fenómenos utilizados en la encapsulación nanoescala de compuestos bioactivos, o utilizados en la ingeniería de tejidos.

La guía general de esta declaración plantea que: con el fin de identificar y evaluar los riesgos y beneficios (en su caso) de los nanomateriales, se podrá requerir la siguiente información sobre el nanoproductos:

- Uso previsto, la función y el propósito del nanomaterial.
- Información con respecto a cualquier producto final en el que se va a utilizar.
- Métodos de fabricación.
- Características y propiedades físico-químicas del nanomaterial tales como: composición, identidad, pureza, morfología, integridad estructural, actividad catalítica o fotocatalítica, tamaño de partícula/distribución de tamaño, propiedades eléctricas/mecánicas/ópticas, de superficie, reactividad química, superficie/química/carga/estructura/ forma, solubilidad en agua/dispersibilidad, aglomeración/agregación (u otras

propiedades). Descripciones de los métodos utilizados para asignar estas determinaciones.

- Toxicología.
- Eco-toxicología.
- Estrategias de evaluación de riesgos y gestión de riesgos.

La agencia establece que algunos programas de reglamentación podrán solicitar información para partículas mayores de 100 nm a un límite máximo de 1.000 nm con el fin de mantener la flexibilidad para evaluar los nanomateriales potenciales e incluir supuestas propiedades a nanoescala/fenómenos. Además explica que un producto o sustancia que contiene nanomaterial podrían medir más allá de 1000 nm de tamaño (por ejemplo, haces de nanotubos de carbono que son muy larga). En estos casos, sin importar el tamaño, la información puede ser solicitada a efectos de evaluación de riesgos. Se exhorta a los fabricantes y otros interesados a mantener un intercambio desde las fases tempranas del proceso de desarrollo del nanoproducto. Expone que el mantener un enfoque flexible e integrar los nuevos conocimientos acerca de los riesgos y beneficios relacionados con los nanomateriales en los procesos de toma de decisiones regulatorias, es importante. También expone que la Declaración de Política seguirá su actualización a medida que el cuerpo de la evidencia científica aumenta y las normas internacionales de progreso.¹¹

Las dos agencias reguladoras (FDA y Health Canada) exhortan a los fabricantes a consultar con la autoridad en el inicio del proceso de desarrollo de productos para intercambiar sobre elementos relacionados con la seguridad y coinciden en los elementos para clasificar a un nanoproductos con aplicación médica; los cuales consideramos que se pueden tener en cuenta en las regulaciones cubanas, al igual que los requisitos de información que son solicitados por Health Canada para estos productos.

EMA. Unión Europea

En el 2011 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) comenzó a desarrollar cuatro documentos de reflexión sobre nano medicinas para orientar a los fabricantes.

Estos documentos cubren el desarrollo tanto de nano medicinas como de nanosimilares (nanomedicina que se dice ser similar a un nanomedicina referencia), ya que la primera generación de nanomedicinas, que incluye formulaciones de liposomas, preparaciones a base de hierro y medicamentos a base de nanocristales, han comenzado a desprenderse de patente.

Los cuatro documentos elaborados son los siguientes:

- Documento de reflexión. Ministerio conjunto de Salud, Trabajo y Bienestar/Agencia Europea de

Medicamentos en el desarrollo de medicamentos, bloque copolímero de micela.

- Documento de reflexión sobre los requisitos de datos para productos de liposomas por vía intravenosa, desarrollados con referencia a un producto liposomal innovador.
- Documento de reflexión sobre los revestimientos de superficie: cuestiones generales a considerar en relación con la administración parenteral de productos nanomedicina recubierta.
- Proyecto de documento de reflexión sobre los requisitos de datos para productos nanos coloidales a base de hierro por vía intravenosa desarrollados en referencia a un medicamento innovador.¹²

REVISIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LAS REGULACIONES NACIONALES APLICABLES A NANOMEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD

Dentro del marco regulador cubano se identificaron un total de 24 regulaciones vigentes que incluyen las etapas de desarrollo de un producto y que son aplicables en productos de uso médico que contengan nanopartículas, aunque pueden necesitar algunos requisitos adicionales (Anexo).

Las nanotecnologías en el accionar de la Unidad de Vigilancia e Información de Medicamentos

La Unidad de Vigilancia e Información de Medicamentos del CECMED dentro de su accionar incluye: búsqueda de información nacional e internacional sobre medicamentos, vigilancia de lo que acontece relacionado con la calidad y seguridad de medicamentos y brinda un servicio de información sobre medicamentos dirigido a la población y profesionales de salud.

Al alcance de esta unidad se sumarán los aspectos relacionados con las nanotecnologías, lo que sin dudas sería una vía para que la población intervenga y conozca sobre el tema.

COMENTARIO FINAL

Dentro de las proyecciones a corto y mediano plazo se impone la elaboración e implementación de requisitos adicionales y regulaciones específicas relacionadas con las nanotecnologías de uso médico con el fin de solucionar algunas brechas en las regulaciones

vigentes, identificadas por el grupo de trabajo, dentro de las cuales se encuentran: establecer definiciones más exacta para las moléculas o sustancias con actividad farmacológica obtenidas por nanotecnología, incorporar claramente estas sustancias en el alcance de las regulaciones, incluir su clasificación en relación con el grado de novedad, así como fomentar el grado de exigencia a fabricantes en lo relacionado con la caracterización de cada material nano a utilizar (propiedades físicas, químicas, entre otras).

Dado que en el mundo están circulando una gran variedad de productos que contienen partículas nano, se impone una vigilancia intensiva que abarque no solamente la producción nacional, sino también extensiva a los productos importados a través de un control eficiente.

Las Bases para el desarrollo e implementación de un marco regulador en nanomedicina en Cuba, establecen los aspectos que deben ser considerados en la evaluación de nanoproductos con aplicación médica; así como las estrategias a seguir para su regulación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Portal Ciencia: Nanotecnología. Nanotecnología y Nanociencia. [citado 25 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.portalciencia.net/nanotecn/>
2. Escalante de Cózar JM. Nanotecnología, salud y bioética (entre la esperanza y el riesgo). España: Junta General del Principado de Asturias (JGPA) Sociedad Internacional de Bioética (SIBI); 2010 [citado 25 Abr 2016]. Disponible en: http://www.sibi.org/attachments/article/577/Libro_Premio_JGPA_SIBI_2010.pdf
3. Nanotecnología: La mayor revolución tecnológica de la historia ¿Qué significa? Argentina, Buenos Aires: Ecoportal; 2005 [citado 23 Feb 2016]. Disponible en: http://www.ecoportal.net/EcoNoticias/Nanotecnologia_La_mayor_revolucion_tecnologica_de_la_historia_Que_significa
4. Pumariega Hevia RB, Cristiá Pérez RB, Mullings Hernández AO, Castillo Céspedes A. Nanotecnología: desarrollo y estado actual del conocimiento. Anuario científico CECMED. 2009 [citado 29 Abr 2016];5. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/Anuario%202009.pdf>
5. Lozano Tochimani E. Nanomedicina. Puebla: Universidad Autónoma de Puebla, Universidad de Medicina; c2016 [citado 15 Oct 2015]. Disponible en: <http://es.slideshare.net/AkiReLoz/nanomedicina23927385?related=7>
6. Proyecto NANO-SAME. Aplicaciones tecnológicas de la nanotecnología. España: Fundación ITMA; 2007 [citado 25 Abr 2016]. Disponible en: http://www.idepa.es/sites/web/idepaweb/Repositorios/galeria_descargas_idepa/AplicacionesIndustriales.pdf
7. Foladori G. La regulación de las nanotecnologías en América Latina. J nano. 2013 [citado 9 May 2016];7(2):135-47. Disponible en: <http://www.journalnano.org/?p=629>
8. Food and Drug Administration. Nanotechnology Task Force. EE. UU.: FDA; 2015 [cited 2016 March 24]. Available at: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm2006658.htm>
9. European Medicines Agency. Ad hoc expert group on nanomedicines. Europa: EMA; c 2015 [cited March 24,

- 2016]. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000345.jsp&mid=WC0b01ac05800baed9
10. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. EE. UU.: FDA; 2014 [cited 2016 Jan 20]. Available at: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm257698.htm>
11. Health Canada. Policy Statement on Health Canada's Working Definition for Nanomaterial. 2011 [cited 2016 Jan 20]. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/pubs/nano/pol-eng.php>
12. European Medicines Agency. Reflection papers on nanomedicines. Europa: EMA; c2016 [cited 2016 March 24]. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000345.jsp&mid=WC0b01ac05800baed9
- Reynaldo Hevia Pumariaga*. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba.
E-mail: reyhevia@cecmecd.cu
- Recibido: 15 de marzo de 2016.
Aceptado: 29 de abril de 2016.

ANEXO

Regulaciones identificadas según funciones del CECMED

No.	Regulación	Función
1	Regulación No. 21-08: "Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos".	
2	Regulación No. 27-2000: "Requerimientos para ensayos clínicos fase I y II con productos en investigación nacionales destinados al tratamiento de cáncer y sida".	
3	Regulación M 82-15: "Requerimientos para la certificación de Buenas Prácticas Clínicas".	Ensayos Clínicos
4	Regulación 45/2007: "Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos".	
5	Regulación 26-2000: "Requerimientos para el manejo y uso de los productos en investigación en los ensayos clínicos y responsabilidades de las partes".	
6	Resolución ministerial 321/2009: "Reglamento para el registro sanitario de medicamentos de uso humano".	
7	Regulación No. 61-2012: "Requisitos para el registro sanitario de medicamentos de uso humano".	
8	Regulación No. 14-2009: "Textos para impresos e información para medicamentos de uso humano de producción nacional".	
9	Regulación No. 56-2011: "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos".	Autorización de comercialización y licenciamiento
10	Regulación No. 47-2007: "Requisitos para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores".	
11	Regulación No. 50-2012: "Clases de riesgo de los diagnosticadores".	
12	Regulación D-08-13: "Requisitos para la autorización de comercialización de diagnosticadores".	
13	Resolución No. 165/2013: "Reglamento para la autorización de comercialización de los diagnosticadores".	
14	Regulación No. 19-2006: "Requisitos y procedimientos para la liberación de lotes de productos biológicos".	Liberación de lotes
15	Regulación No. 60-2012: "Liberación de lotes de diagnosticadores".	
16	Regulación No. 16-2012: "Directrices sobre buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos".	
17	Anexo No. 10: "Buenas prácticas para la fabricación de productos biológicos de la regulación 16-2012 directrices sobre buenas prácticas para la fabricación de productos farmacéuticos".	Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura
18	Resolución 02-2007: "Reglamento sobre el sistema de licencias sanitarias de operaciones farmacéuticas y la certificación de buenas prácticas de fabricación".	
19	Regulación No. 20-2004: "Buenas prácticas de fabricación para diagnosticadores".	
20	Regulación No. 37-2012: "Buenas prácticas de laboratorio para el control de medicamentos".	
21	Regulación No. 22-2012: "Materiales de referencia para medicamentos".	Acceso a laboratorio

Regulaciones identificadas según funciones del CECMED (*Continuación*)

No.	Regulación	Función
22	Resolución 04-2007: “Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización”.	
23	Regulación No. M-76-15: “Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad de medicamentos”.	Vigilancia
24	Resolución 131/2015: “Reglamento para el control sanitario de la importación y exportación de medicamentos y diagnosticadores, equipos y dispositivos médicos y otros productos para la salud humana”.	

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

UNIDAD DE INFORMACIÓN Y VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE LA AUTORIDAD REGULADORA CUBANA

Drug information and surveillance unit of the cuban Drug Regulatory Authority

Álida Hernández Mullings, Adriana Mederos Gómez, Reynaldo Hevia Pumariega y Roselí Robaina González

RESUMEN

Los medicamentos requieren que posterior a su comercialización se realicen actividades de vigilancia, que permitan la recopilación y evaluación sistemática de información para garantizar su calidad, eficacia y seguridad. Algunas autoridades reguladoras de medicamentos, a nivel internacional, han establecido sistemas de vigilancia y observatorios de medicamentos. El objetivo de este trabajo es describir funciones de observatorios de medicamentos en la Región de las Américas y otras para demostrar que la Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, es también un observatorio de medicamentos. Se realizó una revisión bibliográfica, empleando como palabras claves Observatorio y Medicamentos, en los sitios web de las autoridades reguladoras de medicamentos y otras instituciones relacionadas con el tema. Los observatorios de medicamentos a nivel internacional cumplen diferentes funciones. Concluimos que la Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos, por las funciones que realiza y sus características, similares a las de diferentes observatorios en la Región y en otras partes del mundo, puede ser considerada un Observatorio de Medicamentos.

Palabras clave: Observatorio; medicamentos; vigilancia.

ABSTRACT

During the commercialization process of drugs, it is required to carry out surveillance activities that allow systematic collection and evaluation of information to ensure their quality, safety and efficacy. That's why some drug regulatory authorities at international level have established surveillance systems and drug observatories. The objective of this paper is to show the functions of drug observatories at international level and also to prove that the Drug Information and Surveillance Unit of the Center for State Control of Drugs and Medical Devices is an observatory of drugs, due to its features and functions. A literature review was conducted using as keywords Observatory and Drugs. This revision was made in the websites of Drug Regulatory Authorities and other institutions related to this matter. There are Drugs Observatories at the international level that perform different functions. The Drug Information and Surveillance Unit can be considered a Drug Observatory due to the functions that carries out, besides some of its activities are similar to the ones performed by other observatories in different parts of the world.

Keywords: observatory, drugs, surveillance.

INTRODUCCIÓN

Los observatorios son lugares destinados a la recopilación sistemática y permanente de datos y su conversión en información a la que se le concede importancia y un determinado propósito; incluyen personal e instrumentos apropiados dedicados para estas funciones, los más conocidos son los astronómicos o meteorológicos.^{1,2}

La actual globalización ha conllevado a que existan observatorios sobre diferentes actividades tales como las económicas, tecnológicas, de salud, entre otras. A nivel internacional se han establecido sistemas de vigilancia y observatorios sobre los medicamentos con diferentes intereses, ya sea sobre el precio o su consumo o para informar y vigilar acerca de la calidad de los fármacos.^{3,4}

Un medicamento de uso humano es toda sustancia natural o sintética o mezcla de estas que se destine a la administración en el hombre con fines de curación, alivio, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas, para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre.⁵

Es importante garantizar que la población pueda disponer de fármacos seguros de ahí que se realicen actividades de vigilancia a los medicamentos posterior a su comercialización para recopilar información y evaluar de forma sistemática su calidad, eficacia y seguridad.⁶

Diferentes autoridades reguladoras de medicamentos a nivel internacional, han establecido sistemas de vigilancia y observatorios sobre los medicamentos.^{7,8} En Cuba, existe el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

(CECMED) que es la Autoridad Reguladora Nacional y cuenta con la Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos la cual, está integrada a la Sección de Vigilancia Postcomercialización y tiene como objetivo funcionar como un observatorio de medicamento.⁹

En la actualidad existe desconocimiento acerca de la existencia de observatorios de medicamentos, de ahí que en este trabajo nos proponemos describir funciones de observatorios de medicamentos en la Región de las Américas y otras para demostrar que la Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, es también un observatorio de medicamentos.

Para alcanzar el objetivo declarado, se realizó una revisión bibliográfica en los sitios web de las autoridades reguladoras de medicamentos y otras instituciones relacionadas con medicamentos. Se emplearon las palabras clave *Observatorio* y *Medicamentos*.

Se seleccionaron los sitios que referían funcionar como observatorios. Se agruparon en aquellos que pertenecen a: Agencias Reguladoras de Medicamentos de referencia en la Región de las Américas, otras Agencias Reguladoras de Medicamentos y Observatorios de Medicamentos no vinculados a Autoridades Reguladoras de Medicamentos.

Posteriormente se describieron las características y funciones de la Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos, como observatorio del CECMED.

AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE REFERENCIA EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

Argentina

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Observatorio ANMAT

Este Observatorio, perteneciente a la ANMAT, tiene como objetivo: 1) conocer y evaluar la situación actual nacional e internacional sobre los distintos productos y procesos que son competencia de este organismo con el fin de identificar las problemáticas que afectan sanitariamente a la población y proponer acciones o medidas que den respuesta a las necesidades identificadas. 2) Recibir, producir, sistematizar, interpretar y comunicar información confiable y oportuna obtenida a partir de fuentes primarias y secundarias para orientar acciones y fortalecer la toma de decisiones.

El Observatorio promueve una política articuladora, multisectorial, participativa e integradora que democratiza el proceso de decisiones y posibilita el

empoderamiento de la ciudadanía al hacerla participe activa de los asuntos públicos.^{10,11}

Esta agencia cuenta además con el programa ANMAT. Responde a un servicio gratuito de información a la comunidad, orientado a informar sobre la situación de los establecimientos y productos de su competencia: medicamentos, alimentos, productos médicos, cosméticos, domisanitarios (sustancias o preparaciones destinadas a la limpieza, lavado, higienización, desinfección o desinfección, para su utilización en el hogar, ambientes colectivos públicos y privados), reactivos de diagnóstico, como así también acerca de servicios, trámites, legislación, noticias de interés del área. Para ello cuenta con bases de datos de los productos de su incumbencia. ANMAT Responde recibe también consultas de profesionales, hospitales e instituciones relacionadas con el área de la salud, tanto públicas como privadas, sean ellas de orden nacional o internacional.¹²

Brasil

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)

Es una agencia del gobierno, cuya área de especialización es un sector específico de la economía, pero todos los sectores se relacionan con los productos y servicios que puedan afectar a la salud de la población. Su experiencia abarca tanto la regulación sanitaria como la regulación económica del mercado y también es responsable de la coordinación del Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria (SNVS), integrado con otros organismos públicos. Está vinculada al Ministerio de Salud y es parte del Sistema Único de Salud (SUS). El SNVS incluye unidades en los tres niveles de gobierno –federal, estatal y municipal– con responsabilidades compartidas. A nivel federal, son la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y el Instituto Nacional para el Control de Calidad en Salud (INCQS/Fiocruz). A nivel estatal, son el cuerpo de vigilancia sanitaria y el Laboratorio Central (Lacen) de cada uno de los 27 estados. A nivel municipal, son los servicios de Visa de los 5 561 municipios brasileños, muchos de los cuales todavía están en proceso de cambio.¹³

Como una estrategia para el logro de vigilancia poscomercialización (VIGIPOS), la Red Centinela funciona como un observatorio sobre el alcance de los servicios para la gestión de riesgos de salud en una acción conjunta y eficaz con el Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria (SNVS). Cada servicio que conforma la red tiene una Gestión de Riesgos, que representa la referencia interna Vigipós en su institución.¹⁴

OTRAS AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

España

Observatorio del Uso de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

El Observatorio del Uso de Medicamentos es una iniciativa de la AEMPS en colaboración con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFP), que nace con el propósito de poner a disposición de los profesionales sanitarios, la comunidad científica, y de los ciudadanos en general, los datos del uso de medicamentos en España con cargo al Sistema Nacional de Salud en el ámbito extrahospitalario. De este modo, España se une a los países europeos que hacen públicos los datos de uso de medicamentos, elaborados según la metodología internacionalmente aceptada, bien sea a través de la página web de las diferentes Agencias o a través de publicaciones impresas.¹⁵

Perú

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Constituye la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Perú. Entre sus funciones cuenta con 3 Observatorios: 1. Observatorio de Precios; 2. Observatorio de Calidad; 3. Observatorio de Disponibilidad. Tiene además, el Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM), el cual es un órgano dinámico y líder a nivel nacional en la producción y difusión de información de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios y es el coordinador de la Red Peruana de Centros y Servicios de Información de Medicamentos (REPECIM) y miembro activo de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (RED-CIMLAC).^{3,16-18}

Chile

Agencia Nacional de Medicamento (ANAMED)

Es la Autoridad Reguladora de Chile, la cual funciona como un Departamento del Instituto de Salud Pública y entre sus funciones está el control de los productos farmacéuticos, cosméticos y de los dispositivos médicos para garantizar su calidad, seguridad y eficacia.⁴

Formando parte también del Instituto de Salud Pública, opera el Centro Nacional de Farmacoeconomía (Cenafar), cuyo principal objetivo es poner a la industria farmacéutica bajo la lupa de los consumidores, es una especie de “observatorio de medicamentos”, el cual

elabora informes sobre los precios que tienen los medicamentos y el estado del mercado en el país.¹⁹

Portugal

Observatorio de Medicamentos y Productos de la Salud

La Autoridad Nacional de Medicamentos y Productos de la salud (INFARMED), cuenta con el Observatorio de Medicamentos y Productos de la Salud, el cual tiene como principal actividad la evaluación permanente y continua de las condiciones de accesibilidad de los medicamentos en el mercado, tanto en términos cualitativos como cuantitativos. El resultado de esta actividad tiene por objetivo comprender los factores determinantes de esta evolución y elaborar análisis fundamentados con vista al apoyo en la toma de decisiones políticas; estos análisis son visibles a través de relatorías y estudios divulgados.²⁰

Cabo Verde

Sistema Integrado de Monitoreo del Mercado Farmacéutico (SIMFAR)

La creación de un Sistema Integrado de Monitoreo del Mercado Farmacéutico, cuya configuración y utilidad son las de un “observatorio del mercado” sustenta un enfoque integrado de los aspectos técnicos y económicos de la medicina, incluyendo la supervisión del acceso, el precio de la acción, la evaluación de la calidad, seguridad, eficacia y efectividad.²¹

OBSERVATORIOS NO VINCULADOS A AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

Argentina

Universidad Maimónides

Observatorio Integral de Medicamentos (OBIME), es el único centro privado de medicamentos de carácter universitario en el que trabajan articuladamente docentes y alumnos. Tiene como misión investigar, analizar, comunicar y asesorar sobre el medicamento desde su diseño hasta los efectos de su inserción en la sociedad. Este centro cuenta con cinco departamentos:

1. De Estudios Científicos-Clínicos del Medicamento: investiga las temáticas de desarrollo de nuevas drogas, ensayos clínicos, farmacología (incluyendo nuevos usos), uso clínico, abuso, uso inadecuado, errores de prescripción. Los temas se abordan tanto en forma nacional como internacional.
2. De Estudios Sociales del Medicamento: analiza las temáticas referentes a acceso (equidad, financiamiento

y cobertura), uso racional de medicamentos, la sociedad y el medicamento, políticas de medicamentos, análisis epidemiológicos de uso de medicamentos tanto en tiempos normales como en emergencias, y farmacoeconomía.

3. De Estudios Legales del Medicamento: analiza todo tipo de normativas que afecten a la profesión farmacéutica o que impacte sobre medicamentos.
4. Departamento de Cursos: organiza programáticamente capacitaciones, tanto para profesionales de la salud, como para organizaciones estatales y ONG's, en todo lo que concierne a la evaluación de tecnologías sanitarias, así como de indicadores útiles para el estudio del uso de los medicamentos.
5. Departamento de Comunicación. Gestiona la difusión global y las diferentes salas de situación, como así también informes y comunicaciones de los resultados parciales o totales de las mismas. Los temas a los que se aboque OBIME son tratados por un equipo multidisciplinario y se abordan tanto en forma nacional como internacional.²²

Colombia

OBSERVAMED

Es el Observatorio del Medicamento de la Federación Médica Colombiana, es un centro de investigaciones farmacoeconómicas, documentación y comunicaciones que permite la mayor solidez científico-técnica a las posiciones de la FMC (Federación Médica Colombiana) en defensa de los médicos y la salud pública.²³

Por otra parte, existe el Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional de Colombia (CIMUN), el cual es un servicio dedicado a proveer información independiente y actualizada sobre los medicamentos y su uso, en una forma objetiva y oportuna. Este centro es miembro de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (RedCIMLAC)²⁴ y un aliado estratégico de OBSERVAMED.

España

Observatorio del Medicamento de la Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles (FEFE)

El Observatorio de la FEFE es una fuente de información única que proporciona datos útiles y actualizados sobre el gasto farmacéutico en España. Abordan los temas de actualidad farmacéutica de mayor interés y más determinantes para la equidad y estabilidad del sistema sanitario español: el impacto económico, las políticas de prescripción de las Comunidades Autónomas, la influencia de las epidemias de gripe en el

gasto, los problemas en el pago de facturación de recetas, las diferencias entre el gasto de medicamentos hospitalarios y el gasto de medicamentos de oficinas de farmacia, entre otros temas.²⁵

Región Andina

El Observatorio Andino de Precios de Medicamentos permite que los gobiernos de los países de la región Andina, como Bolivia, Colombia, Ecuador, Venezuela, Paraguay, Chile, puedan comprar los medicamentos que necesiten para su población a un menor costo. Los seis países de la región incluyendo el Perú, reportan los precios de las compras institucionales a este Observatorio las cuales son publicadas después para que cada gobierno evalúe la información alcanzada y decida cuál debería ser un precio justo para las compras públicas.²⁶

Banco Interamericano de Desarrollo (BID)

Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (MAIF)

El observatorio MAIF, está financiado por Banco Interamericano de Desarrollo (BID), ejecutado por INFARMA e integrado por países como Colombia, México y Venezuela. Este observatorio tiene como objetivo ofrecer información útil, pertinente y relevante a los tomadores de decisión sobre medicamentos de Alto Impacto Financiero para un conjunto de países para así lograr mejorar la gestión de los mismos. Esta información se genera en las siguientes áreas: gasto en medicamentos de alto impacto financiero, evaluación de tecnología sanitaria (ETS), decisiones de cobertura y precios de reembolso en países participantes y de referencia.

El crecimiento del gasto público en medicamentos de alto impacto financiero no solo se está convirtiendo en una amenaza para la sostenibilidad financiera de muchos sistemas de salud de la región; también tiene implicaciones importantes para la equidad y la eficiencia del gasto en salud. Muchas veces el erario público financia medicamentos muy costosos para los cuales existen alternativas con un beneficio terapéutico similar y a un costo mucho más bajo. Existe una larga lista de medicamentos cuyo valor terapéutico está altamente cuestionado pero que están siendo financiados con recursos públicos en varios países de la región. No obstante la importancia del problema, es notoria la ausencia de información de los países respecto a esos medicamentos de alto impacto financiero. Este proyecto propone que para disponer de la información necesaria para la gestión de estos medicamentos, se deben unir los esfuerzos de los gobiernos y construir

sinergias. El bien público regional que se propone construir es justamente producir la información en pro de tomar las mejores decisiones basados en la mejor información disponible en cuanto a gasto, coberturas, precios, relación costo-beneficio.²⁷

Centroamérica y República Dominicana

Observatorio de Medicamentos de Centroamérica y República Dominicana (OCAMED)

Es una fuente de información y un espacio de intercambio relativo a los medicamentos: políticas, regulación, suministro, acceso y uso racional; dirigido a autoridades del sector de la salud, agencias y organismos reguladores, instituciones del sector salud a nivel local y nacional e instituciones académicas.²⁸

Cuba

A lo largo del tiempo han existido en el país, varios centros dedicados a brindar información sobre medicamentos, dirigidos fundamentalmente a profesionales sanitarios y de la industria farmacéutica. Algunos de ellos ya extintos por diferentes razones, como el Centro de Información de Medicamentos (CIM) perteneciente al Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF). Dentro de los objetivos fundamentales del CIM se encontraba brindar apoyo informativo a todas las líneas de trabajo del centro y de la red, ofrecer información actualizada sobre temas de interés de manera rápida y precisa y realizar estudios y aplicar nuevas técnicas que mejoraban el acceso a la información científica.²⁹

Otro ejemplo de información sobre productos farmacéuticos del ámbito nacional lo constituyó el Sistema de Información de Medicamentos del Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana (SIMIFAL). Bajo el título de *Productos farmacéuticos cubanos de avanzada*, recogía una compilación de los principales logros que en esta esfera se habían obtenido en diversas instituciones de nuestro país, muchas de ellas pertenecientes al Polo Científico del Oeste de La Habana.³⁰

El Centro de Información Farmacéutica (CINFA), es la organización de información del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM) y del sector farmacéutico nacional. Es una estructura informativa que a lo largo de varios años ha desempeñado un importante papel como proveedor de servicios de información a los procesos de investigación y desarrollo de medicamentos y tecnologías dentro de la creciente industria farmacéutica nacional.

Aunque no es su razón de ser, el CINFA ha funcionado durante muchos años como Centro de

Información de Medicamentos y ha satisfecho, en este sentido, varios miles de solicitudes provenientes de hospitales, policlínicos, centros de investigaciones y de la propia población, quienes utilizando diversos canales (telefónicos, electrónico, personales y otros) se han dirigido a al CIDEM para hacer sus solicitudes y recibir la información del medicamento deseado.³¹

En la actualidad el Departamento de Farmacoepidemiología del Ministerio de Salud Pública ofrece un servicio dirigido fundamentalmente a profesionales sanitarios que brinda información farmacoterapéutica. La respuesta emitida es una búsqueda protocolizada, que resume las conclusiones de las referencias encontradas.³²

VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DESDE EL CECMED, AUTORIDAD REGULADORA DE MEDICAMENTOS DE CUBA

La vigilancia de medicamentos posterior a la comercialización es una de las 6 funciones básicas que tienen las autoridades reguladoras de medicamentos a nivel internacional. El CECMED, Autoridad Reguladora Nacional de Cuba, cuyo objetivo fundamental es garantizar la calidad, seguridad y eficacia de estos productos, como parte del fortalecimiento de su accionar, ha creado la Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos, la cual está integrada al Departamento de Vigilancia Postcomercialización y se desempeña como un observatorio de medicamento. La misma tiene como objetivos:

1. Recoger, organizar y disseminar información de forma estructurada y sistemática.
2. Analizar y evaluar información de calidad, seguridad, eficacia y otros problemas relacionados con medicamentos para la toma de decisiones.
3. Intercambiar información con los subsistemas de vigilancia, otros procesos de la de la Autoridad Reguladora Nacional, centros y organismos nacionales e internacionales, profesionales sanitarios y de la industria así como pacientes.
4. Asesorar a profesionales sanitarios y de la industria biofarmacéutica en temas sobre medicamentos y biológicos.
5. Proveer información sobre uso prudente y seguro de medicamentos a la población.

Sus principales actividades son:

Servicio de Información sobre Medicamentos

Es un servicio dirigido principalmente a la población, con el objetivo de brindar información apropiada y oportuna que contribuya al uso racional

y seguro de los medicamentos; así como asesorar a profesionales sanitarios y de la industria biofarmacéutica en temas relacionados con medicamentos y biológicos.

Este servicio se brinda a través del teléfono o correo electrónico. También pueden ser recepcionadas notificaciones de reacciones adversas y problemas relacionados con los medicamentos como fallas de calidad, falsificaciones y otros, lo que propicia la participación ciudadana en el accionar regulador.

La información a brindar tiene un enfoque hacia el producto y concerniente a temas que competen a la Autoridad Reguladora Nacional, lo que favorece su transparencia y contribuye a la educación de la población; motivo por el cual las consultas están relacionadas con:

- Composición del producto
- Reacción adversa al medicamento
- Precauciones
- Contraindicaciones
- Interacciones
- Advertencia
- Uso en embarazo y lactancia

No se brinda información sobre temas relacionados con:

- Diagnóstico y tratamiento
- Posología (dosis)
- Suplementos nutricionales
- Abastecimiento y existencias del producto.
- Precio de productos

Búsqueda de información internacional sobre medicamentos

- Búsqueda activa de alertas, noticias u otras informaciones de interés en páginas web de autoridades reguladoras internacionales, sitios especializados en medicamentos.
- Búsqueda de información novedosa sobre nanomedicina, medicamentos fraudulentos.

Con esta información se elaboran y diseminan noticias de interés dirigidas a profesionales de la salud, de la industria biofarmacéutica y población, a través de Notas Informativas, Alertas y Comunicaciones de Riesgo, que se publican en la página web del CECMED o mediante mensaje electrónico a los diferentes usuarios.

Vigilancia de la calidad y seguridad de los medicamentos

La Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos recepciona notificaciones de quejas de calidad y efectividad, eventos y reacciones adversas, medidas sanitarias a solicitud del fabricante e informes de decomisos, procedentes fundamentalmente de

la industria farmacéutica. La notificación se recibe mediante mensaje electrónico o por vía telefónica, se realiza la investigación correspondiente y posteriormente se emiten los documentos de salida generados durante la misma.

Vigilancia activa

La vigilancia activa se realiza ante determinadas circunstancias, tales como: introducción de nuevas vacunas en el programa de vacunación o en grupos de riesgo, ocurrencia de series de casos de reacciones adversas, reincidencia de fallas de efectividad de un producto y otros. Esta actividad se ejecuta mediante el seguimiento diario de la situación, por un tiempo determinado, a través de protocolos establecidos. Puede tener alcance nacional.

Para el desarrollo de estas actividades la Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos dispone de bases de datos, fuentes de información (Resumen de las Características del Producto, sitios web de autoridades reguladoras y medicamentos, libros impresos y digitales), contactos y datos de fabricantes, distribuidores, importadores y exportadores e interacción con subsistemas de vigilancia sanitaria.

Por toda la información recopilada, podemos decir que en el mundo existen y funcionan diferentes instituciones que denominadas observatorios o nombres equivalentes, se dedican a la vigilancia de los medicamentos que produce el país correspondiente, en aras de beneficiar la salud de la población.

La Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos en Cuba, por las funciones que ejecuta puede ser considerada un Observatorio de Medicamentos, pues algunas de las actividades que desarrolla son similares a las realizadas por otros observatorios vinculados a la Autoridad Reguladora, como el Observatorio ANMAT de Argentina,¹⁰ DIGEMID de Perú que cuenta con tres observatorios, uno de ellos de Calidad; y tiene además, el Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos, el cual produce y disemina información sobre productos farmacéuticos,¹⁶ el SIMFAR de Cabo Verde,²¹ que entre sus actividades incluye la evaluación de la calidad, seguridad, eficacia y efectividad; así como el CIMUN de Colombia, el cual provee información sobre los medicamentos y su uso.²⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angulo Marcial, N. ¿Qué son los observatorios y cuáles son sus funciones? Innovación Educativa. 2009 [citado 12 Oct 2015]. 9(47):5-17. Disponible en: www.redalyc.org/pdf/1794/179414895002.pdf
2. Diccionario de la lengua española. [Internet]. Madrid, España. Real Academia de la Lengua Española. c2014 [citado 27 Abr 2015]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=Qp3z5XH>

3. DIGEMID. OBSERVATORIO DE DISPONIBILIDAD. Dirección General de Medicamentos y Drogas. Lima, Perú. c2012 [citado 29 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=821>
4. Departamento ANAMED: Quiénes Somos | Instituto de Salud Pública de Chile. Santiago de Chile, Chile: ANAMED. [citado 29 Feb 2016]. Disponible en: http://www.ispch.cl/anamed/quienes_somos
5. Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. Resolución Ministerial 321/2009, septiembre de 2009. La Habana: Minsap; 2009 [citado 25 May 2015]. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res_MINSA-321-09.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D8
6. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. Resolución 04/2007, noviembre de 2007. La Habana: CECMED; 2007 [citado 25 May 2015]. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res_brps-04-2007_vigilancia_0.pdf
7. Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. [Internet]. Washington, D. C.: FDA; 2013 [citado 8 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
8. European Medicines Agency - Human regulatory - Post-marketing authorisation: Regulatory and procedural guidance. [Internet]. London, United Kingdom: EMA; c2016 [citado 8 Mar 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000090.jsp&mid=WC0b01ac0580023398
9. Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos. [Internet]. La Habana: CECMED; c2016 [citado 8 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/vigilancia/unidad-informacion>
10. Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas. [Internet]. Buenos Aires, Argentina: ANMAT. [citado 25 May 2015]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/institucional.asp>
11. Observatorio ANMAT. Buenos Aires, Argentina: ANMAT. [citado 25 May 2015]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Observatorio_ANMAT/Estructura_Observatorio.asp
12. ANMAT Responde. Buenos Aires, Argentina: ANMAT. [citado 25 May 2015]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/anmatresponde.asp>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, Brasil: ANVISA; c2005-2009 [25 May 2015]. Disponible en: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia!ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE-3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A3cPQ6B8JE55A38jYnQb4ACOBgR0e-IHZSbl6pUn5-oZ6JmaGhoYWlgaGpoYm5pamumHg7yC32kgeTyW-3nk56bqF-SGRIQGB6QDAESGAa!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/agencia/publicacao+agencia/a+agencia
14. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Red Centinela. Brasília, Brasil: ANVISA; c2005-2009 [25 May 2015]. Disponible en: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia!ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A3cPQ6B8JE-55A38jYnQb4ACOBgR0e-IHZSbl6pUn5-oZ6JmaGhoYWlgaGpoYm5pamumHg7yC32kgeTyW-3nk56bqF-SGRIQGB6QDAESGAa!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/agencia/publicacao+agencia/a+agencia
15. Observatorio del Uso de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio de uso de medicamentos. Madrid, España: AEMPS; c2015 [citado 25 May 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/home.htm>
16. Observatorio de la Calidad. Dirección General de Medicamentos y Drogas. Lima, Perú: DIGEMID; c2012 [citado 25 May 2015]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=443>
17. Observatorio de Disponibilidad. Dirección General de Medicamentos y Drogas. Lima, Perú: DIGEMID; c2012 [citado 25 May 2015]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=821>
18. CENEDIM. Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos. Nosotros. Lima, Perú: CENEDIM; c2012 [citado 25 May 2015]. Disponible en: <http://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/nosotros>
19. Salud crea “observatorio de medicamentos” para informar y vigilar valor de fármacos. Chile: Salud y Fármacos. c2010 [citado 25 May 2015]. Disponible en: <http://www.saludyfarmacos.org/boletinfarmacos/boletines/may2014/p43965>
20. Informação e Planeamento Estratégico. Lisboa, Portugal: Infarmed; c2013 [citado 25 May 2015]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO
21. Agência de Regulação e Supervisão de Produtos Farmacêuticos e Alimentares, (ARFA). Sistema Integrado de Monitorização do Mercado Farmacêutico (SIMFAR). Cabo Verde: ARFA; c2015 [citado 25 May 2015]. Disponível em: <http://www.arfa.cv/index.php/sector-farmacaceutico/simfar>
22. Universidad Maimónides. Observatorio Integral de Medicamentos (OBIME). Buenos Aires, Argentina; c2011 [citado 25 May 2015]. Disponible en: <http://www.maimonides.edu/es/centro.php?numero=20>
23. OBSERVAMED. Observatorio del Medicamento de la Federación Médica Colombiana. Bogotá, Colombia. cMEDI-CENTRO [citado 25 May 2015]. Disponible en: http://www.observamed.org/FMC_CMCB_OBSERVAMED.htm#2
24. Universidad Nacional de Colombia. Centro de Información de Medicamentos. Bogotá, Colombia. c2014 [citado 25 May 2015]. Disponible en: <http://www.cimun.unal.edu.co>
25. Observatorio del Medicamento. Madrid, España: FEFE; c2015 [25 May 2015]. Disponible en: <http://fefecol.com/observatorio-medicamento/>
26. Observatorio andino de medicamentos. Lima, Perú. c2014 [citado 25 May 2015]. Disponible en: http://www.aislac.org/index.php?view=document&alias=422-observatorio-andino-de-medicamentos-1&category_slug=documentos-de-interes&layout=default&option=com_docman&Itemid=124
27. OBSERVATORIO MAIF. 2014 [citado 25 May 2015]. Disponible en: <http://omaif.ifarma.org/>
28. OCAMED. Observatorio Centroamericano de Medicamento. [citado 28 May 2015]. Disponible en: <http://www.sicasalud.net/ocamed/node/1>
29. Rosell Monzón A. Centro de Información del Medicamento: la información para la Red Nacional de Farmacoepidemiología de Cuba. ACIMED. 2005 [citado 28 May 2015];13(2):1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1024-94352005000200013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
30. Armas RC, Mons EO, Diaz VR. Información de medicamentos en Cuba: realidad y perspectivas de los sistemas automatizados. Rev Cubana Farm. 2006 [citado 25 May 2015]; 40(3). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol40_3_06/far09306.htm
31. Castro Armas R, Suárez Fajardo A. Centro de información farmacéutica: una organización de información al servicio de la industria farmacéutica nacional. Anuario Científico Infocemed (Supl. Esp.). 2006; Año 4: 104-10. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/Anuario%202006.pdf>
32. Farmacoepidemiología. Servicio de Consulta Terapéutica. La Habana: Servicio; c1999-2015 [citado 28 May 2015]. Disponible en: <http://cdfc.sld.cu/consulta-terapeutica>

Álida Hernández Mullings. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. E-mail: alida@cecmecmed.cu

Recibido: 23 de febrero de 2016.

Aceptado: 27 de abril de 2016.

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

SERVICIO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS, UNA HERRAMIENTA DE COMUNICACIÓN DE LA AUTORIDAD REGULADORA

Drug Information Service, a Regulatory Authority communication tool

Adriana Mederos Gómez, Roselí Robaina González, Alida Hernández Mullings y Reynaldo Hevia Pumariega

RESUMEN

Introducción: En el 2015 se creó el Servicio de Información de Medicamentos de la Autoridad Reguladora de Cuba para incrementar la participación ciudadana en su accionar regulador fomentando el uso racional de medicamentos.

Objetivos: Comprobar si se ha cumplido el propósito con el que fue creado el Servicio.

Métodos: Investigación descriptiva, longitudinal, retrospectiva de la totalidad de las consultas recibidas durante el 2015.

Resultados: Se recibieron 142 consultas, de ellas 92,9 % fueron telefónicas y 7,1 % por mensaje electrónico. La población no profesional de la salud generó 82,4 % llamadas. El grupo de edad que más utilizó el servicio fue el de 45-59 años con 35,9 % de las preguntas. El 72,5 % de las consultas recibidas estuvieron relacionadas con medicamentos sintéticos y 13,4 % sobre productos naturales. La respuesta a las personas se brindó con menos de 24 horas en el 96,0 % de las consultas.

Conclusiones: El Servicio de Información atiende con alto porcentaje de inmediatez las consultas sobre medicamentos, labor con la que contribuye a la promoción y educación de la población para su uso racional y seguro, retroalimenta además a la Autoridad para la toma de las mejores decisiones reguladoras. Estos hechos demuestran que el propósito previsto para la creación del Servicio se cumple en su primer año de trabajo.

Palabras clave: Medicamentos, Servicio de Información.

ABSTRACT

Introduction: The Drug Information Service of the Regulatory Authority of Cuba was established in 2015 so as to increase citizen participation in its regulatory actions and to promote rational use of medicines.

Objective: To check if the purpose for which the Drug Information Service was created has been met.

Methods: Descriptive, longitudinal, retrospective study of all the enquiries received during 2015.

Results: One-hundred and forty-two enquiries were received, 92.9 % of them were made by phone and 7.1 % by e-mail. The population that comprises non-healthcare professionals made 82.4 % of calls. The 45-59 age group was the one that used this service the most with 35.9 % of the questions. Regarding the received enquiries, 72.5 % of them were related to synthetic drugs and 13.4 % to natural products. It took less than 24 hours to bring the information related to 96.0 % of consultations.

Conclusions: The Drug Information Service brings immediate replies to a high percentage of the enquiries received. It contributes to the promotion and education of the population in the rational and safe use of drugs. It also offers feedback to the Regulatory Authority to make the best regulatory decisions. These facts show that the intended purpose for the creation of this service has been met in its first year of work.

Keywords: Drugs, information service.

INTRODUCCIÓN

Un Servicio de Información de Medicamentos (SIM) se puede definir como una actividad relacionada con el manejo, organización y dispensación de información de medicamentos, de forma objetiva y en tiempo útil, sustentada en fuentes científicas, actualizadas e independientes, con la finalidad de optimizar la terapéutica en interés del paciente y la sociedad, para promover el uso racional de los medicamentos.¹⁻³

Los sitios de elección frecuentes para la instalación de un SIM son instituciones hospitalarias,

docentes o autoridades sanitarias como ministerios de salud o agencias reguladoras de medicamentos, en estas últimas con el objetivo de apoyar el proceso de registro de medicamentos, programas nacionales de farmacovigilancia y asesoría para la toma de decisión en política sanitaria.¹

En el 2015 se creó el Servicio de Información de Medicamentos del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) de Cuba, dirigido principalmente a la población, con el objetivo de brindar información apropiada y oportuna que contribuya al uso racional

y seguro de los medicamentos; así como asesorar a profesionales sanitarios y de la industria biofarmacéutica en temas relacionados con medicamentos y biológicos. La información que brinda tiene un enfoque hacia el producto en aquellos temas que competen a la Autoridad Reguladora Nacional (ARN), tales como: composición del producto, reacciones adversas, precauciones, contraindicaciones, interacciones, advertencias y uso en embarazo y lactancia⁴. Pueden ser notificadas reacciones adversas, problemas de calidad de los medicamentos, así como sospecha de falsificaciones de los mismos. También se brinda información sobre nanomedicina. Una de las premisas es la inmediatez en la respuesta a las solicitudes recibidas. Después de un año de trabajo se hace necesario comprobar si se ha cumplido el propósito para el que fue creado el servicio, aspecto que constituye el objetivo de este trabajo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo. El universo de estudio fue la totalidad de las consultas recibidas en el Servicio de Información de Medicamentos del CECMED, durante el 2015.

Se estudiaron las variables cualitativas: provincia, sexo, tipo de solicitante, información solicitada, motivo de consulta, tipo de producto, bibliografía consultada, mes en que se realizó la consulta y las cuantitativas: edad y tiempo de respuesta. Además, se detalló la variable grupo farmacológico, en los casos donde el motivo de consulta fue conocer las reacciones adversas que pueden provocar los medicamentos.

Los datos de las consultas recibidas se recogieron en el modelo “Servicio de Información Telefónica”,

diseñado previamente y se introdujeron en la base de datos SITMED, creada para este servicio, en lenguaje de programación Visual Basic; posteriormente se exportaron a Microsoft Office Excel 2013. Se utilizaron como estadígrafos descriptivos el promedio, frecuencia absoluta y relativa.

RESULTADOS

Durante el 2015 se recibieron en el Servicio de Información de Medicamentos 142 consultas, de las cuales 132 (92,9 %) fueron telefónicas y 10 (7,1 %) se recibieron vía mensaje electrónico.

En los primeros nueve meses del año el promedio de consultas mensuales fue de 2, mientras que en los últimos tres meses fue de 41,3. El mes en el que se recibió un mayor número de consulta fue octubre (Fig. 1).

Del total de consultas recibidas, 4 (2,8 %) procedieron del extranjero y 134 (94,4 %) fueron nacionales, en 4 (2,8 %) ocasiones los solicitantes se negaron a brindar el dato de su procedencia. En relación con las consultas nacionales, la provincia que más empleó el servicio fue La Habana con 91 consultas (64,1 %), seguida de Granma con 10 (7,0 %) y Santiago de Cuba con 7 (4,9 %) (Fig. 2).

El mayor número de consultas fue realizada por la población 117 (82,4 %), seguida por los profesionales de la salud 18 (12,7 %), 4 (2,8 %) por distribuidores de medicamentos y en 3 (2,1 %) consultas no se especificó la profesión de los solicitantes.

Los grupos edad que más utilizaron el servicio fueron los de 45-59 años con 51 (35,9 %) consultas y de 60-74 años con 43 (30,3 %) (Fig. 3).

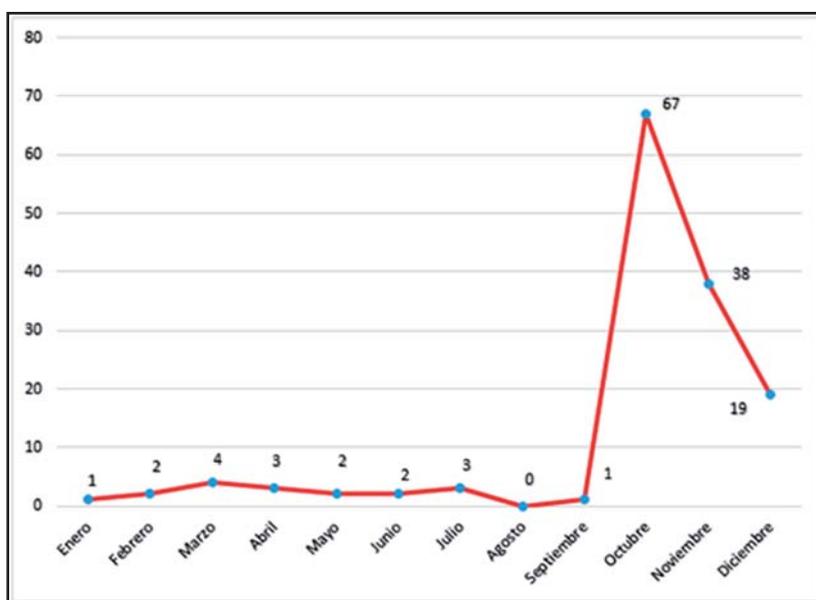


Fig. 1. Cantidad de consultas recibidas, en el Servicio de Información de Medicamentos, según mes. 2015.

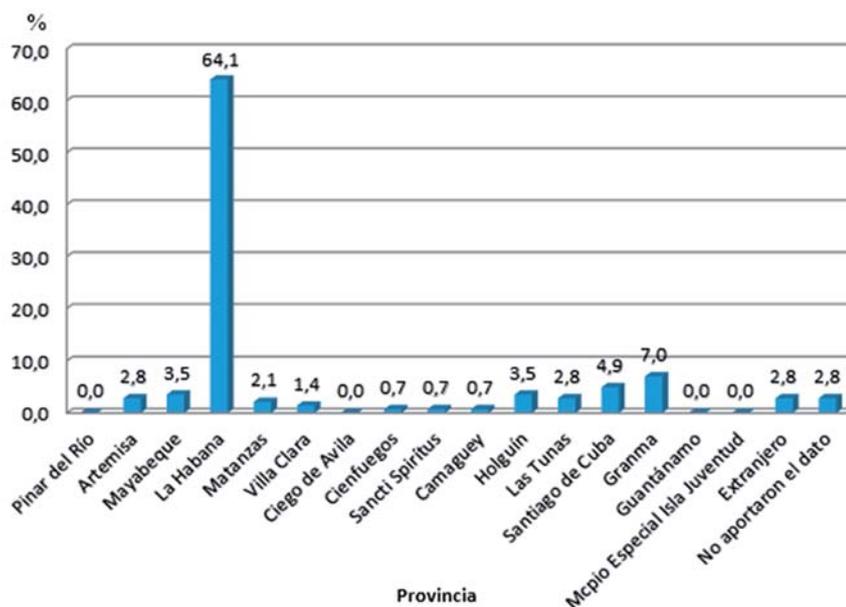


Fig. 2. Porcentaje de consultas recibidas, en el Servicio de Información de Medicamentos, según provincia. 2015.

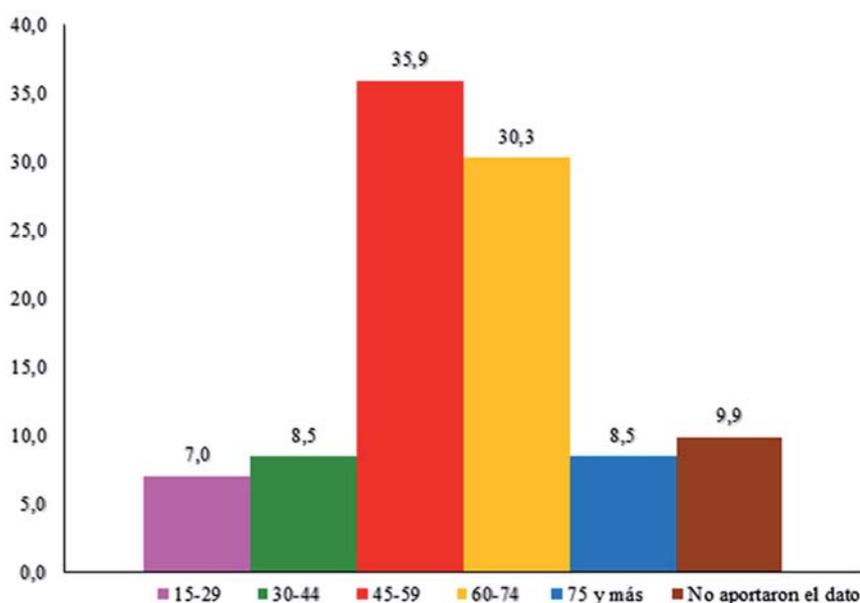


Fig. 3. Porcentaje de consultas realizadas al Servicio de Información de Medicamentos, según grupos de edades. 2015.

De las solicitudes realizadas, las mujeres alcanzaron la primacía con 99 (69,7 %).

El motivo de consulta en 147 (84,0 %) ocasiones fue la necesidad de ampliar o tener información sobre los medicamentos, en 16 (9,1 %) por falta de literatura interior, 4 (2,3 %) por ausencia de estuche, 1 (0,6 %) por información en otro idioma y en 7 (4,0 %) para conocer sobre el servicio de disponibilidad o distribución de los medicamentos.

Entre las informaciones más solicitadas estuvieron las relacionadas con las indicaciones terapéuticas y reacciones adversas. Otras solicitudes no relacionadas con información propia del medicamento fueron notificaciones de: eventos adversos, fallas de calidad, fallas de efectividad y sospechas de medicamentos

fraudulentos; así como sobredisponibilidad o para conocer en que consiste el Servicio (Fig. 4).

La solicitud de información sobre reacciones adversas estuvo principalmente relacionada con los grupos farmacológicos: analgésicos 5 (15,2 %), cardiovasculares 4 (12,1 %) y antimicrobianos 4 (12,1 %).

Según el tipo de producto, 103 (72,5 %) de las solicitudes estuvieron relacionadas con medicamentos sintéticos, 19 (13,4 %) con productos naturales, 11 (7,7 %) con biológicos, 1 (0,7 %) con homeopático, 1 (0,7 %) con dispositivo médico y 7 (4,9 %) sobre temas generales no relacionadas con ningún producto en específico.

La respuesta a las consultas recibidas se brindó en menos de 24 horas en 117 (96,0 %) consultas,

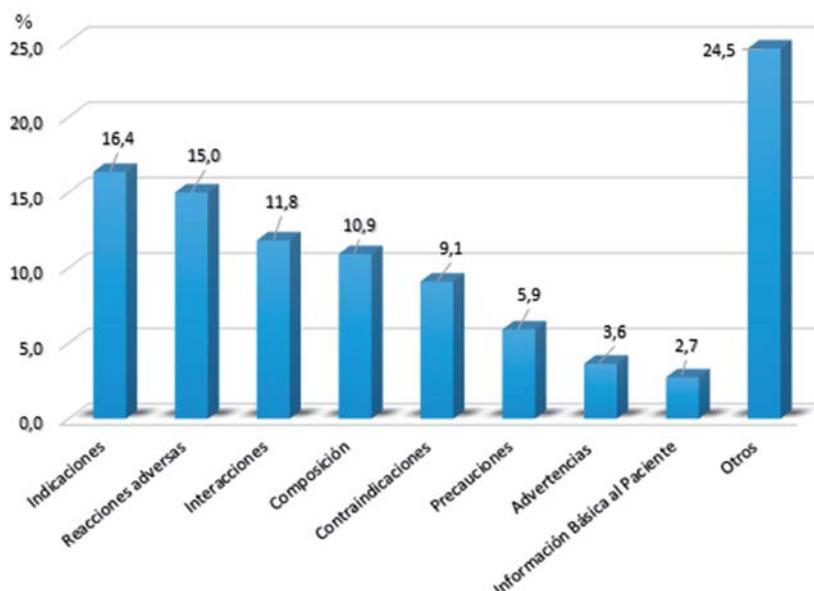


Fig. 4. Porcentaje de consultas realizadas al Servicio de Información de Medicamentos, según información solicitada. 2015.

5 (3 %) en los primeros tres días y solo 1 (0,7 %) en más de 72 horas. Para dar las respuestas se consultaron los Resúmenes de las Características del Producto (RCP) en 76 (69,7 %) solicitudes, y en 22 (20,2 %), se revisaron sitios webs relacionados con medicamentos previamente identificados.

DISCUSIÓN

Durante los primeros meses de 2015, el número de consultas recibidas en el Servicio de Información de Medicamentos fue bajo pero se incrementó considerablemente a partir del mes de octubre, propiciado por la realización de actividades de promoción como campañas publicitarias en medios de difusión masiva (Revista Buenos Días, Radio Reloj y Habana Radio), publicación en el sitio web del CECMED, distribución de plegables en farmacias municipales principales de La Habana y a través de la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (EMCOMED), lo que demuestra la importancia de mantener una divulgación sistemática.

El Servicio tiene alcance nacional e internacional, la mayoría de las consultas se recibieron por vía telefónica; su ubicación en La Habana conlleva a que esta sea la provincia que más lo emplea, dado el costo que implican las llamadas de larga distancia, además, es en la capital donde más acciones de promoción se han realizado.

En el primer año de este Servicio se cumplieron los objetivos para los que fue creado: incrementar la participación ciudadana en el accionar de la Autoridad Reguladora y promover el uso racional de

medicamentos. La mayor cantidad de consultas fue realizada por la población y las informaciones que más solicitaron estuvieron relacionadas con lo que pueden esperar de su tratamiento farmacológico (efecto terapéutico, reacciones adversas, interacciones) así como el manejo correcto de los medicamentos (interacciones y contraindicaciones).

Entre las intervenciones necesarias, definidas por la OMS, para lograr el uso racional de medicamentos en los profesionales de la salud y la población en general se encuentran la educación a los usuarios y la información fidedigna sobre los medicamentos.⁵

La información brindada ayuda a las personas a lograr un uso seguro y eficaz de los medicamentos. Para el paciente es importante estar informado sobre los diferentes tratamientos disponibles, su eficacia, los riesgos que implican –si los hay– y los efectos en su estilo de vida.⁶

Los grupos de edades comprendidos entre 45-74 años y el sexo femenino fueron los que más consultas realizaron, lo cual coincide con otros estudios realizados en la población femenina cubana, que indican que el consumo de medicamentos, es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres y entre los mayores de 60 años que entre las personas de menos edad. Está bien establecido universalmente que las mujeres acuden con mayor frecuencia a consultas médicas,⁷ lo que puede explicar el número mayor de consultas por parte de las féminas, en este trabajo.

Un estudio realizado en España halla que el 55,2 % de las mujeres presentan al menos un problema de salud, cifra superior a lo encontrado en hombres,

de ahí que el sexo femenino está condicionado a un mayor consumo de fármacos.⁸

En Cuba el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) del 2015, estuvo conformado por 857 medicamentos (822 sintéticos y 35 biológicos) y 98 productos naturales, de los cuales 20 son homeopáticos.⁹ Esta distribución del CBM justifica que el mayor número de consultas estuviera relacionada con los medicamentos sintéticos. La actual estrategia del país y del Ministerio de Salud Pública de prestar la máxima atención al desarrollo de la medicina natural y tradicional¹⁰ incentiva el uso de los productos naturales por la población, lo que justifica el número de solicitudes de información sobre los mismos.

Un estudio de consumo de medicamentos en la población mayor de 15 años, realizado en el 2005 en Cuba, muestra que los fármacos más consumidos son los analgésicos (48,8 %) y los cardiovasculares (20,7 %).¹¹ Estos resultados se corresponden con los obtenidos en el Servicio de Información de Medicamentos del CECMED donde los analgésicos y fármacos para el tratamiento de afecciones cardiovasculares fueron los productos sobre los que más información, sobre posibles reacciones adversas descritas solicitó la población.

Los Centros de Información de Medicamentos en España tienen establecidos tiempos de resolución de las solicitudes según el tipo de consultas: urgentes, toxicológicas, en tiempo pactado y no urgente de carácter asistencial, para estas últimas establecen la jornada laboral como período de respuesta.¹² Un estudio multicentro realizado en Escandinavia plantea que el tiempo promedio de contestación a las consultas es de 178 min (3 h) con un rango de 4 a 2 540 min (42,3 h).¹³

Un estudio realizado en cinco centros de información de Noruega, con la intención de desarrollar un modelo para describir los factores asociados con el tiempo consumido para responder a las preguntas, encuentran que el tipo de búsqueda realizada en la literatura: simple, avanzada y crítica se asocian significativamente con el consumo de tiempo.¹⁴

En Cuba, una de las premisas del Servicio de Información de Medicamentos brindado en el CECMED es la inmediatez en la respuesta, lo que se cumplió al responder la mayoría de las solicitudes de información en menos de 24 h, esto además está acorde con los indicadores internacionales. Aquellas consultas que requirieron más tiempo para su resolución estuvieron motivadas por la complejidad de la solicitud.

El Servicio de Información sobre Medicamentos constituye una fuente de retroalimentación para la ARN, pues permite detectar incumplimientos de buenas prácticas de fabricación, recepcionar notificaciones sobre sospechas de medicamentos falsificados y eventos adversos. Estos hechos conllevan a la

realización de investigaciones y permiten la toma de acciones reguladoras.

Para el correcto uso del medicamento es importante que tanto los profesionales sanitarios como los pacientes dispongan de una información lo más completa y clara posible. Sin embargo, algunos autores plantean que los pacientes presentan en general una carencia de información sobre los medicamentos que les son prescritos ya que en ocasiones recibe del médico información incompleta y cargada de terminología médica que dificulta su comprensión,^{15,16} no obstante, en la información brindada en el Servicio se recomienda consultar con el médico de asistencia, para lograr un tratamiento personalizado.

Las limitaciones de este estudio están dadas en que solo se detallan los grupos farmacológicos de las consultas en las que se ofreció información sobre reacciones adversas y no en la totalidad de las solicitudes relacionadas con medicamentos. Por otra parte, en el acápite motivo de consulta el indicador "Necesidad de Información" es demasiado amplio, pues en el mismo se incluyen todas aquellas que no son por ausencia de literatura interior, ausencia de estuche o información en otro idioma. Estos aspectos deberán tenerse en cuenta para estudios posteriores.

Finalmente podemos concluir que el Servicio de Información atiende con alto porcentaje de inmediatez las consultas sobre medicamentos, labor con la que contribuye a la promoción y educación de la población para su uso racional y seguro, retroalimenta además a la Autoridad para la toma de las mejores decisiones reguladoras. Estos hechos demuestran que el propósito previsto para la creación del Servicio se cumple en su primer año de trabajo.

Se recomienda continuar realizando actividades para la divulgación del servicio de información. Entre las proyecciones futuras de este Servicio está incrementar la promoción sobre los riesgos asociados al uso de medicamentos falsificados, subestándar e ilícitos; así como implementar la vigilancia de nanomedicamentos y de todas las novedades relacionadas con medicamentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanchez ZR. Centro y Servicio de Información de Medicamentos: Organización, Funciones, Procedimientos e Indicadores. 2016 [citado 12 Feb 2016]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload%5CUploded%5CPDF/EU-RacMed/TrabSalud/ReuTec/RTM_Mayo2012/Potencias_03-Servicio_Info_med_toxicos.pdf
2. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Normas de procedimiento en información de medicamentos. 2016 [citado 15 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.sefh.es/normas/norma9.pdf>
3. OPS Grupo de trabajo regional. Centros de Información de Medicamentos: una estrategia de apoyo al Uso Racional de Medicamentos. 1995 [citado 22 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.centralhomeopatica.com/cim.pdf>

4. Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos. Servicio de Información sobre Medicamentos. La Habana: CECMED; 2015 [citado 15 Feb de 2016]. Disponible en: http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/unidad_info/servicio_de_informacion_telefonica.pdf
5. Programa de Uso Racional de Medicamentos. Farmacoepidemiología. 2010 [citado 19 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.cdfc.sld.cu/programa-de-uso-razional-de-medicamentos>.
6. Federación Farmacéutica Internacional (FIP). Declaración de principios sobre la información sobre medicamentos a los pacientes. Holanda: Federación; 2008 [citado 22 Feb 2016]. Disponible en: https://fip.org/www/uploads/database_file.php?id=297&table_id
7. Milian G, Alonso Carbonell L, López Puig P. Consumo de medicamentos en la población femenina adulta de Cuba. *Rev Cubana de Salud Pública*. 2013 [citado 22 Feb 2016]; 39(3):440-9. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S086434662013000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=es
8. Sanfélix Genovés J, Palop Larrea V, Pereiró Berenguer I, Martínez-Mir I. Influencia del sexo del paciente en la calidad de los medicamentos consumidos. *Aten Primaria*. 2002;163-70.
9. Ministerio de Salud Pública. Cuadro Básico de Medicamentos. La Habana: Minsap; 2015.
10. PCC. Lineamientos de la Política Económica y Social del Partido y la Revolución. VI Congreso. Comité Central del Partido Comunista de Cuba; 2013 [citado 22 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/wp-content/uploads/2011/05/folleto-lineamientos-vi-cong.pdf>
11. Milian AJ, Carbonell L, Ganen OR, Alos IY, Garcia FD, López P. Prescripción, Farmacia y Utilización: Investigaciones. 2013 [citado 22 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/abr2008/p19622>
12. Pla R, García D, Martín MI, Porta A. Información de Medicamentos. *Farmacia Hospitalaria*. 2002 [citado 22 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap28.pdf>
13. Reppe LA, Spigset O, Böttiger Y, Christensen HR, Kampmann JP, Damkier P, et al. Factors associated with time consumption when answering drug-related queries to Scandinavian drug information centres: a multi-centre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 [cited 2016 Feb 19];70(11):1395-401. Available at: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=25213372&lang=es&site=ehost-live>
14. Reppe LA, Spigset O, Schjøtt J. Which factors predict the time spent answering queries to a drug information centre? *PWS*. 2010 [cited 2016 Feb 19];32(6):799-804. Available at: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=20922480&lang=es&site=ehost-live>
15. García Tejera MA. Relación Médico-Paciente: Adherencia al Tratamiento en Enfermedades Crónicas. 2007 [citado 23 Feb 2016]. Disponible en: http://www.fuedin.org/Articulos-Destacados/Sub_07/Art_04_07.htm
16. Guilera Sardá M, Badía Llach X, Gutiérrez Nicuesa L, Magaz Marqués S. Información de medicamentos de prescripción: encuesta a la población general española. *Aten Primaria*. 2005 [citado 23 Feb 2016];36(2):93-9. Disponible en: <http://biblioteca.universia.net/irARecurso.do?page=http%3A%2F%2F Dialnet.unirioja.es%2F servlet%2Foiart%3Fcodigo%3D1202279&id=1571779>

Adriana Mederos Gómez. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CEC-MED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. E-mail: adrianamg@cecmec.cu

Recibido: 14 de marzo de 2016.
Aceptado: 30 de marzo de 2016.

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

REACCIONES ADVERSAS A LOS ANTIMICROBIANOS EN CUBA 2003-2012*

Adverse antimicrobial reactions in Cuba 2003-2012

Ismary Alfonso Orta,¹ Maria Eugenia Toledo Romani,² Gisele Coutín Marie,³ Anai Garcia Fariñas,³
Roberto González Cruz⁴ y Giset Jiménez López¹

RESUMEN

Introducción: La disponibilidad y el consumo irracional de los antimicrobianos propician su uso inadecuado, lo que da lugar en ocasiones, a reacciones adversas. En la actualidad, estas constituyen un problema clínico- epidemiológico. Es preciso profundizar en el conocimiento de sus características en Cuba y el comportamiento en el tiempo para la toma de decisiones.

Objetivos: Describir las reacciones adversas a los antimicrobianos reportadas en Cuba y analizar el comportamiento de la tendencia, estacionalidad y pronóstico para el 2013 y 2014.

Métodos: Estudio descriptivo y longitudinal de serie de casos con un horizonte temporal de 10 años (2003-2012). La información se obtuvo de la base de datos nacional de farmacovigilancia.

Resultados: Se registraron 40 391 reportes de reacciones adversas a los antimicrobianos. Las reacciones a los antibacterianos representaron el 86,5 % del total. Predominaron en las mujeres (64,3 %) y en los menores de un año. Las afectaciones de la piel representaron el 47,9 %, y las digestivas el 26,8 %. La penicilina G fue el medicamento más notificado. Prevalcieron las reacciones adversas moderadas (58,2 %). La tendencia fue creciente, y se observó estacionalidad. El pronóstico mostró un ascenso.

Conclusiones: El incremento del reporte de reacciones adversas a los antimicrobianos, y el ascenso pronosticado, representan una alerta para el Sistema de Salud.

Palabras clave: Reacciones adversas, antimicrobianas, vigilancia, seguridad.

ABSTRACT

Introduction: Availability and irrational consumption of antimicrobials prompt their inadequate use and sometimes give rise to adverse reactions. At present, these reactions represent a clinical and epidemiological problem. It is necessary to deepen into the knowledge about their characteristics in Cuba and the behavior in the course of time for the decision making process.

Objectives: To characterize the adverse antimicrobial reactions reported in Cuba and to analyze the behavior of tendencies, seasonality and prognosis for 2013 and 2014.

Methods: Longitudinal and descriptive study of case series in a ten-year period (2003-2012). Data were taken from national pharmacovigilance databases.

Results: There were registered 40 391 reports of adverse antimicrobial reactions accounting for 86.5% of the total number of adverse reactions. They prevailed in females (64.3 %) and in under one-year old infants. The skin illnesses represented 47.9 % and digestive ones 26.8 %. Penicillin G was the most reported drug. Moderate adverse reactions prevailed (58.2 %). Tendency was growing, seasonality was observed and prognosis was on the rise.

Conclusions: The increase in the number of reports of adverse antimicrobial reactions and the anticipated rise of them is an alert to the health care system.

Keywords: Adverse reaction; antimicrobials; surveillance; safety.

INTRODUCCIÓN

El uso racional de medicamentos según la Organización Mundial de la Salud (OMS), requiere que

los pacientes reciban los fármacos apropiados a sus necesidades clínicas, en las dosis correctas, por un período adecuado, al más bajo costo y con un menor número de reacciones adversas.¹ Los antimicrobianos

* Reproducción autorizada de Rev Cubana Salud Pública. 2016;42(2):Abril-Junio. En: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/index>

¹ Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).

² Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK).

³ Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP).

⁴ Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología (INHEN).

(ATM) no escapan de estos conceptos, su prescripción o consumo de manera irracional propicia su uso inadecuado, encarece los servicios de salud, eleva la posibilidad de microorganismos resistentes, favorece las interacciones medicamentosas y aumenta la frecuencia de aparición de reacciones adversas potencialmente graves.^{2,3}

El término ATM agrupa los fármacos antibacterianos, antimicóticos, antiparasitarios y antivirales.

En la actualidad, las reacciones adversas a medicamentos (RAM), constituyen un problema importante, que suscita la atención de profesionales, organizaciones, administraciones y autoridades sanitarias. Representan una causa de morbilidad y mortalidad subestimada e incrementan los costos de la atención a la salud.⁴ Estudios europeos⁵ y de Estados Unidos,⁶ publican que aproximadamente del 2,4 al 12 % de todas las admisiones hospitalarias están relacionadas con RAM. Los pacientes hospitalizados presentan reacciones graves del 5 al 8 % y mortales en un rango de 0,05 hasta 0,44 %.

La vigilancia posterior a la comercialización por parte de las autoridades reguladoras, ha dado lugar a la retirada de algunos ATM del mercado y a modificaciones en su ficha técnica. El mayor riesgo de muerte cardiovascular por azitromicina en el 2012⁷ y las reacciones hepáticas graves por ketoconazol (tabletas)⁸ en el 2013, muestran el problema.

En Cuba las reacciones adversas a los ATM (RAMa) ocuparon el primer lugar desde el 2003 hasta el 2012, seguido de las reacciones a los analgésicos no opioides, y los antihipertensivos.⁹ En 10 años de estudio de reacciones mortales, el 44,5 % se correspondió con los ATM.¹⁰ No se ha realizado un estudio integral para conocer las características clínicas y epidemiológicas de las reacciones adversas a este grupo farmacológico registradas en el país, por un periodo suficiente que permita generar evidencias sólidas para la toma de decisiones por parte de la Autoridad Reguladora Nacional (ARN). No existen estudios que permitan analizar el comportamiento de las reacciones a los ATM en el tiempo, y poder realizar un pronóstico. Por lo anterior, este trabajo se propone describir las reacciones adversas a los antimicrobianos reportadas en Cuba y analizar el comportamiento de la tendencia, estacionalidad y pronóstico para el 2013 y 2014.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y longitudinal de serie de casos, conducido en Cuba, entre el 1ro. de enero del 2003 hasta el 31 de diciembre del 2012. Se incluyeron los 40 391 reportes de RAM a los ATM (presentes en el cuadro básico de medicamentos) e informadas a la base de datos de farmacovigilancia

(FV), durante el período de estudio. Se tuvo en cuenta que los reportes contaran con la información completa, necesaria para su evaluación. Las variables estudiadas fueron: tipo de reacción adversa principal, sistema de órganos afectado (de acuerdo al diccionario de reacciones adversas de la OMS), intensidad (leve, moderada, grave y mortal) según las Normas y Procedimiento del Sistema Cubano de FV,¹¹ y ATM sospechoso por grupo farmacológico, se registró para cada categoría la frecuencia absoluta y relativa. Se estimaron las tasas de reporte.

La base de datos nacional de FV (FarmaVigiC[®]) fue la fuente de información utilizada. Para el análisis se tomaron solamente las RAM principales, consideradas como las de mayor intensidad y compromiso para la vida del paciente. El Formulario Nacional de Medicamentos (FNM),¹² constituyó la literatura de referencia para la evaluación de los reportes.

En el análisis del comportamiento de la tendencia, estacionalidad, y pronóstico, se precisó que la serie cumpliera con los requisitos básicos para su estudio. Se utilizó el gráfico de cajas y bigotes y se obtuvo el pronóstico para los años 2013 y 2014 con el alisamiento exponencial, con dos parámetros.¹³

La investigación tuvo en cuenta los principios éticos, en todo momento se mantuvo la confidencialidad de los notificadores y de los pacientes. El protocolo de investigación fue revisado y aprobado desde el punto de vista ético, científico y metodológico por el consejo científico del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Se solicitó autorización al Director del Centro, para la utilización de la base de datos de FV con fines de investigación.

RESULTADOS

El rango de reporte entre 2003-2010, osciló entre 300 y 400 por millón de habitantes. Entre 2011 y 2012 se observó un incremento marcado –aproximadamente dos veces más– del valor promedio de los años anteriores. El 2012 fue el de mayor tasa. La media de reportes anuales para el periodo fue de 3 582 notificaciones (Fig. 1).

Durante todo el periodo, los reportes de reacciones adversas a los ATM predominaron en las mujeres (25 956) que representó el 64,3 %. Los fármacos antibacterianos mostraron las mayores tasas, se atribuye un total de 34 919, que representó el 86,5 % del total en el periodo. El grupo de los antiparasitarios ocupó el segundo lugar (3 350 reportes), que representó el 8,3 % del total. Las RAM a los antimicóticos representaron solo el 2,7 % (1 080) y 2,6 % las relacionadas con los antivirales (1 042). Las mayores cifras para este último grupo se presentaron en el 2010 (645), que representaron el 61,9 % del total a los antivirales.

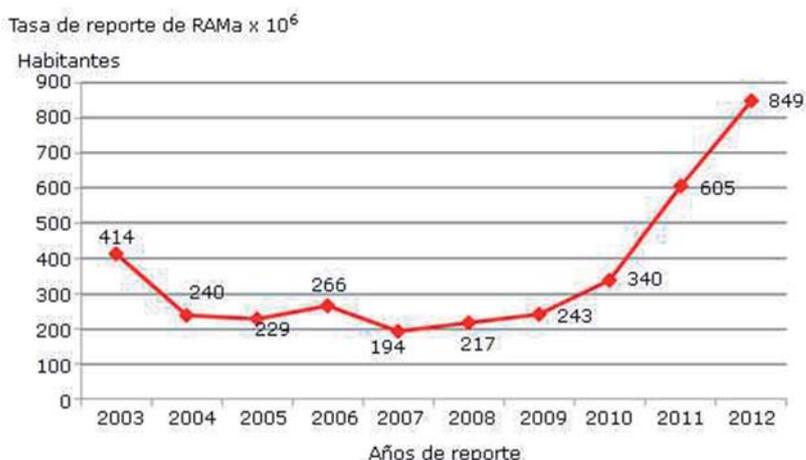


Fig. 1. Tasas de reporte de reacciones adversas a los ATM por millón de habitantes por año. Cuba 2003-20012.

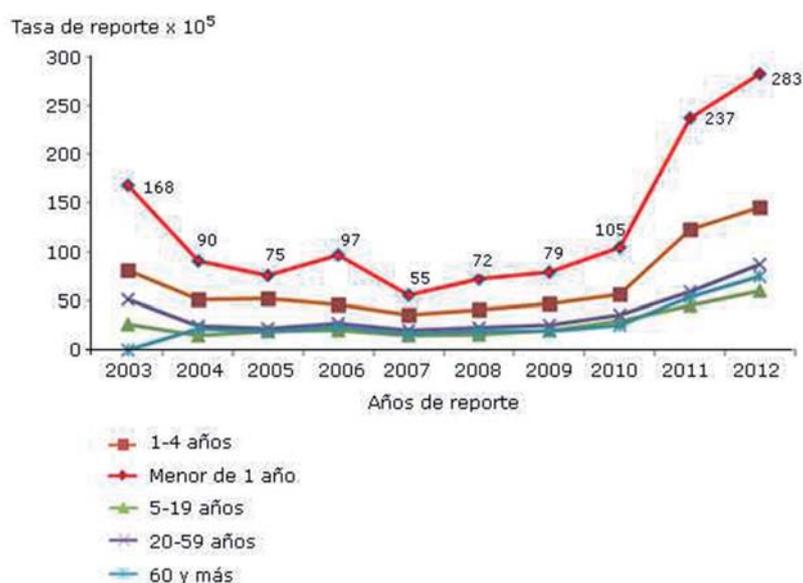


Fig. 2. Tasas de reporte de reacciones adversas a los ATM por 100 000 habitantes por grupo de edad y año. Cuba 2003-20012.

Según la edad, aunque los menores de un año, solo representaron el 4,0 % del total, mostraron las mayores tasas de reacciones adversas a los ATM (con valores entre 55 y 283 por 100 000 habitantes). En general, los reportes en la población pediátrica, representaron el 26,9 %. En el grupo de 20 a 59 años se realizaron 24 316 reportes (60,2 %) y en el grupo de 60 años y más, 5 224 (12,9 % del total de reportes para el periodo) (Fig. 2).

La tasa nacional de reporte de reacciones adversas a los ATM para el periodo 2003-2010 fue de 214,1 por 10⁵ habitantes. Las provincias con mayores tasas fueron: Villa Clara (437,9), Holguín (292,2), Matanzas (276,1) y Sancti Spíritus (245,6) (Fig. 3).

Durante todo el periodo, predominaron las afectaciones de la piel (47,9 %) del tipo erupciones cutáneas, eritema, prurito. Los trastornos gastrointestinales (26,8 %) estuvieron dados principalmente

por náuseas, vómitos, epigastralgia, dolor abdominal y las reacciones del sistema nervioso central (SNC) (7,7 %) estuvieron representadas por mareo, cefalea, vértigos, convulsiones entre otras (tabla).

Las RAM en la piel predominaron para los grupos antibacterianos y antimicóticos (51,6 % y 51,9 %). Más de la mitad de las reacciones a los antiparasitarios y antivirales afectaron el sistema gastrointestinal (55,7 % y 65,6 %) para cada grupo. Los antiparasitarios ocasionaron alteraciones del SNC en el 13,3 % y los antivirales en el 12,3 %. De forma muy particular para el grupo de los antimicóticos, se notificaron RAMa que afectaron el aparato genitourinario (GU), como vulvovaginitis, malestar y prurito vaginal (25,9 %). Se notificaron anemia y leucopenias (2,0 %) para los antivirales que dañaron el aparato hemolinfopoyético (HLP). El sistema osteomioarticular (SOMA) se afectó en menor medida.



Fig. 3. Tasas de reporte de reacciones adversas a los ATM por 100 000 habitantes por provincias. Cuba 2003-2010.

Tabla. Reacciones adversas a los ATM según sistema de órgano afectado. Cuba, 2003-2012

Sistema de órgano	No.	%
Piel	19 350	47,9
Gastrointestinal	10 836	26,8
SNC	3 124	7,7
General	2 534	6,3
Cardiovascular	1 496	3,7
Respiratorio	1 165	2,9
Oculares	756	1,9
Genitourinario	464	1,1
SOMA	182	0,5
HLP	122	0,3
Otros	362	0,9
Total	40 391	100,0

SNC: sistema nervioso central; SOMA: sistema osteomioarticular; HLP: sistema hemolinfopoyético.

Según intensidad, predominaron las reacciones moderadas (23 517), que representaron el 58,2 %. Las leves ocuparon el segundo lugar (40,2 %). Los reportes de reacciones graves y mortales fueron considerablemente menores (1,4 % y 0,2 % respectivamente).

La penicilina G fue responsable del mayor número de reportes (24,1 %). Otros antibacterianos notificados fueron el cotrimoxazol, la cefalexina y en menor grado, la eritromicina, ceftriaxona, vancomicina y cefazolina. Los antiparasitarios estuvieron representados en el 57,6 % por el metronidazol. Dentro de los antimicóticos, el clotrimazol (28,7 %) y el ketoconazol (27 %) fueron los de mayor porcentaje. Otros antimicóticos fueron el tolnaftato y el anfotericin B. En los antivirales, el oseltamivir produjo el 72,2 % de

los reportes para ese grupo. En menor magnitud, se registraron reacciones a los antirretrovirales como: nevirapina, indinavir, zidovudina, estavudina.

La tendencia del número de reportes de reacciones adversas a los ATM se mostró ascendente (figura 4A), los reportes aumentaron el 51 % con respecto a los años extremos de la serie. A partir del 2010 se produjo un ascenso comparado con años anteriores, el último año de estudio cerró con un valor 2,5 veces mayor al registrado en este año. El modelo de pronóstico (Fig. 4 B) mostró que los reportes tenderán a continuar ascendiendo; el valor esperado para los años 2013 y 2014 fue de 12 099 (IC: 9 929; 14 269) y 14 719 (IC: 12 549; 16 889) reportes respectivamente.

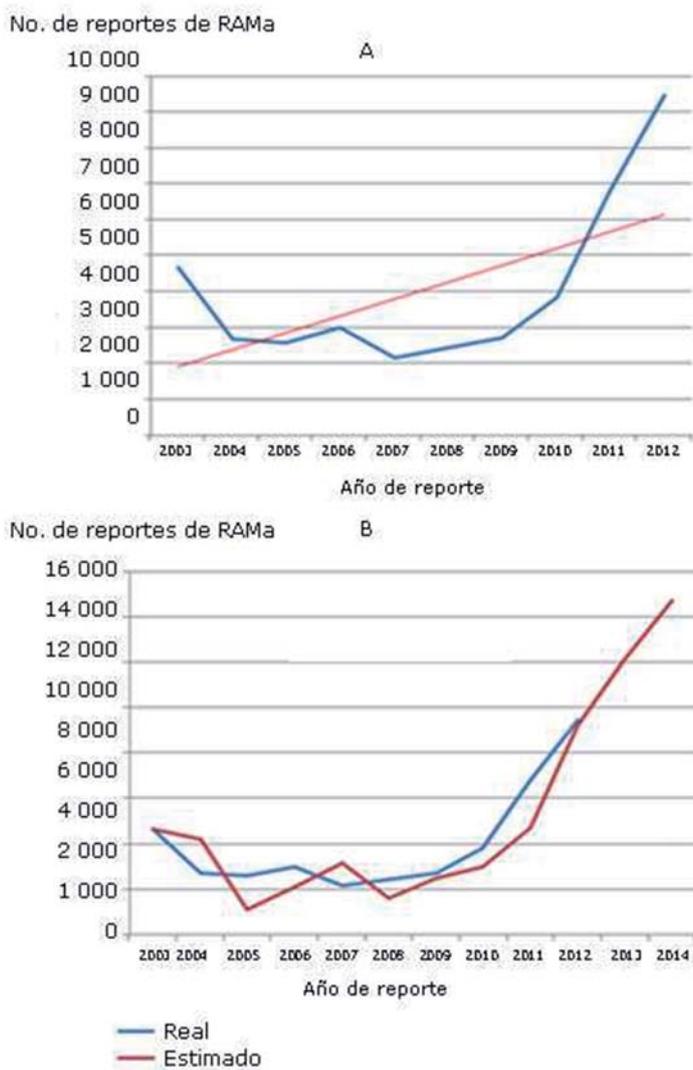


Fig. 4. Reporte de reacciones adversas a los ATM, A) tendencia y B) pronóstico. Cuba 2003-20012.

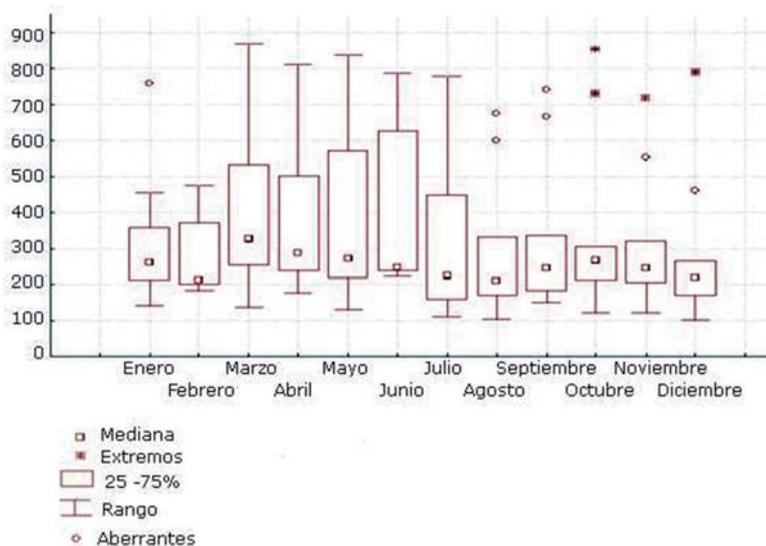


Fig. 5. Reacciones adversas a los ATM, variación mensual. Cuba 2003-20012.

Los meses de octubre y diciembre presentaron el menor rango de variabilidad de su conjunto de datos, mientras que enero mostró la mayor consistencia. Por otro lado, mayo y junio los de mayor variabilidad y marzo el mes del máximo valor registrado (Fig. 5).

DISCUSIÓN

El reporte estable de reacciones adversas a los ATM en Cuba, desde el 2003 hasta el 2010, obedeció a la sostenibilidad de la notificación espontánea en ese periodo.¹⁴ La unidad nacional coordinadora de farmacovigilancia (Unfcv) comenzó a prestar mayor interés a las reacciones de baja frecuencia de aparición (ocasionales, raras y no descritas) y las severas (moderadas, graves y mortales), consideradas de interés por el Centro internacional de monitoreo de Uppsala.¹⁵

El aumento de los reportes en 2011 y 2012 pudieran corresponderse con: 1) la integración de la Unfcv y la red de farmacoepidemiología al área de asistencia médica del Minsap y la incorporación de indicadores de FV en las visitas técnicas y ministeriales, 2) incorporación de los resultados de vigilancias activas⁹ a la base de datos nacional de FV, 3) el incremento de medicamentos con cinco años y menos en el mercado y sujetos a vigilancia intensiva, y 4) el comienzo de una atención personalizada a las instituciones de subordinación nacional para el desarrollo de la farmacoepidemiología y la FV en el nivel de atención terciaria.⁹

El predominio de reportes a los antibacterianos, se corresponde con lo descrito en la literatura, pues en la actualidad son considerados los agentes terapéuticos más empleados en todo el ámbito de la medicina. Se estima que entre 25 % y 60 % de pacientes hospitalizados reciben uno o más tratamientos con este tipo de medicamento.³ El uso irracional y poco seguro de este grupo farmacológico constituye en un problema. Cada año en Estados Unidos¹⁶ se registran más de 140 000 reacciones adversas a los ATM, que representan el 19,3 % de las visitas a servicios de urgencia. En México, *Becerril* y otros los reportan como la primera causa de RAM.¹⁷ En Cuba, *Lara* y otros registran estos fármacos como el principal grupo (33,3 %),¹⁸ al igual que en Cienfuegos, donde se registra el 27,2 %.¹⁹

Por otra parte, el predominio de los reportes a los antivirales en el 2010, coincidió con la epidemia a nivel mundial de influenza A H1N1, de la cual Cuba no estuvo exenta.²⁰ El tratamiento con antivirales, de los que no se conocía mucho, se comenzó a utilizar en poblaciones de riesgo (embarazadas, niños y se realizó una vigilancia activa.²¹ Países como Argentina²²

y España²³ desempeñaron esta estrategia, así como Cuba, lo cual justifica los resultados.⁹

La mayor tasa de reporte en niños menores de un año, responde al hecho de que los niños constituyen una población de riesgo para la aparición de reacciones adversas. La vigilancia que se tiene sobre esta (en especial sobre los neonatos y lactantes) por parte del programa materno infantil (PAMI) del Minsap, el mayor número de consultas ambulatoria,²⁴ las mayores tasas de atenciones médicas por infecciones respiratorias agudas (IRA) sobre todo en el último quinquenio y de enfermedades diarreicas agudas (EDA), justifican estos resultados.²⁴

El predominio de los reportes en las mujeres, es probable que se corresponda con la actividad hormonal relacionada con el ciclo menstrual, embarazo y menopausia, afecte el metabolismo y la respuesta a los medicamentos. Otras causas pudieran ser el mayor consumo de fármacos, y la automedicación.⁶ Estudios internacionales muestran correspondencia con estos resultados, por ejemplo: en Costa Rica, *Unfried E*²⁵ notifica el 65 %; y en México, *Rosete A*²⁶ el 61,7 %. Estudios nacionales realizados por *Lara H* y otros,¹⁸ notifican el 71,4 % y *Díaz I* y otros,²⁷ registran el 69 % de RAM en las mujeres.

La literatura recoge a los ATM como responsables del 59 % de todas las reacciones alérgicas, más de la mitad por penicilinas.³ Estudios internacionales coinciden, entre ellos, *Shehab N* y otros,¹⁶ publican el 36,9 % de reacciones a la penicilina. *Becerril MA* y colegas,¹⁷ constatan que más del 40 % de las reacciones fueron ocasionadas por las penicilinas y el 6,2 % por sulfamidas. En Cuba, *Lara H* y otros,¹⁸ registran la penicilina G, cotrimoxazol, y la ciprofloxacina mientras *Furones* y colaboradores,²⁸ publican reportes de reacciones adversas a la penicilina G en las embarazadas.

En una revisión sistemática,²⁹ la mayor parte de las RAM se clasifican como moderadas (81,3 %). Estudios nacionales coinciden con este resultado.^{9,18}

La tendencia ascendente y el aumento pronosticado para los reportes de reacciones adversas a los ATM, pudieran guardar relación con el incremento de las atenciones médicas por infecciones respiratorias agudas (IRA), superior a la de los años anteriores, en particular 2009 y 2010,²⁴ además, el aumento del número de ingresos por IRA grave en las unidades de cuidados intensivos del país.²⁴ Así mismo, en el 2012 se registra un incremento de las atenciones médicas por enfermedades diarreicas agudas (EDA)²⁴ (32 %) en relación con el 2011. Se publica también un aumento de la mortalidad por enfermedades infecciosas y parasitarias, a partir de 2009 y fundamentalmente en el

2013.³⁰ Al haber mayor cantidad de enfermos graves, mayor será la probabilidad de que sean tratados con uno o varios ATM y por tanto; pudieran ocurrir RAM relacionadas con ellos.

En la base de datos de FV de 2013, se incluyeron 7 297 reportes de RAM a los ATM y en el 2014 se registraron 6 658. Se evidencia un cumplimiento del pronóstico para el 2013 en el 60,3 % y para 2014, de solo el 45,2 %. Esto puede justificarse por la desventaja principal de la notificación pasiva (la infranotificación), la realización de pocos estudios de vigilancia activa que complementan la actividad en estos años y a cambios estructurales en la red de farmacoepidemiología del país.

Los resultados de la estacionalidad, pudieran corresponderse con lo descrito por *Coutín Marie* y otros.³¹ para la estacionalidad de las IRA en Cuba, que registran un incremento habitual entre los meses de enero, marzo y octubre-noviembre. El mes de marzo se considera el más seco del año en el país y es probable que el polvo y el aire más seco provoquen mayor irritación de la mucosa de la nasofaringe, que facilita las infecciones respiratorias y el uso de estos medicamentos.

Resumiendo, tenemos que las reacciones adversas a los ATM en Cuba, muestran un incremento notable en los últimos diez años, predominan en mujeres y menores de un año y afectan fundamentalmente la piel y el sistema gastrointestinal. Según su intensidad predominaron las moderadas. Existe tendencia creciente de los reportes y la estacionalidad específica se relaciona con el incremento anual de las enfermedades respiratorias y diarreicas agudas.

Por todo lo expuesto, podemos concluir que el incremento del reporte de reacciones adversas a los antimicrobianos, y el ascenso pronosticado, representan una alerta para el Sistema de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alfonso I, Alonso L, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, Delgado I, et al. Método para una buena práctica de prescripción. En: Lara MC, Pérez J, Calvo DM, Furones JA, Cires M, editores. Manual de Buenas Prácticas de Prescripción. La Habana: Ed. Academia; 2010. p. 7-16.
- Maldonado F. Uso y prescripción de medicamentos antimicrobianos en el hospital de apoyo de la merced, Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2002;19(4):4-10.
- Rodríguez-Baño J. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):1-23.
- López GE, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(1):19-31.
- Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*. 2010;103(6):239-50.
- Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidente of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
- Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein M. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med*. 2012;366:1881-90.
- AEMPS. Resumen de la nota informativa: ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización. España: AEMPS; 2013 [citado 23 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/>
- UNCFv. Informe de balance del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Dirección Nacional de Medicamentos MINSAP; 2012 [citado 9 Jul 2013]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2013/02/balance-anual2012fv.pdf>
- Jiménez G, Tasé MJ, Peña MA, Hernández A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000-2008. *Electron J Biomed*. 2012 [citado 19 Feb 2013];2. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n2/Jimenez.html>
- Jiménez G, Alfonso I. Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio Salud Pública; 2012 [citado 12 Feb 2013]. Disponible en <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012>
- Alfonso I, Alonso C, Alonso L, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, et al. Formulario Nacional de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. 3ra ed. Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011.
- Coutín G. Las Series Temporales. Unidad de Análisis y Tendencias en Salud. Área de Higiene y Epidemiología. La Habana: Ministerio Salud Pública; 2004.
- Jiménez G, Debesa F, González B, Ávila J, Pérez J. El sistema cubano de farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Rev Cubana Farm*. 2006 [citado 10 Feb 2013];40(1):1-8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v40n1/far02106.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2001.
- Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008 [citado 2012 Aug 10];47:35-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18694344?dopt=Abstract>
- Becerril-MA, Aranda-JA, Moreno-QJ. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex*. 2011;58 (4):179-84.
- Lara H, Miranda O, Casamayor Z, Nápoles M, Calzadilla V, Sotolongo T. Sospechas de reacciones adversas a medicamentos en servicios de terapia. *Rev Cubana Med Milit*. 2008 [citado 5 Feb 2012];37(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-5572008000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Rodríguez B, Baute M, Fernández DR, Villazón KY. Comportamiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Cienfuegos. 2005-2010. *Rev Cubana Farm*. 2012; 46(supl 1):1-16.
- Ministerio de Salud Pública. Plan para el enfrentamiento de la pandemia Influenza A (H1N1). La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2009.
- División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Subdirección general de medicamentos de uso humano. Plan de Farmacovigilancia para antivirales utilizados en la nueva gripe A/ H1N1. España: Ministerio de Sanidad y política social, Sistema Español de Farmacovigilancia Humana; 2009 [citado 1 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.agedmed.es>
- Schiaffino S, Bologna V, Bissio A, Bignone I. Uso de oseltamivir durante la pandemia de gripe A (H1N1): análisis de las reacciones adversas reportadas al sistema nacional

- de farmacovigilancia de ANMAT. Rev Argent Salud Pùb. 2010;14):20-5.
23. Alay MT. Antiviricos y vacunas en la gripe A/H1N1: planes de farmacovigilancia. Butlletí Farmacovigilància Catalunya. 2009;7(4): 16-7.
 24. Bess S, Gran MA, Torres RM. Anuario estadístico de Salud 2012. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2013 [citado 12 Mar 2013]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
 25. Unfried E. Reacciones adversas a medicamentos como causa de consulta en el servicio de emergencias del hospital San Juan de Dios. Rev Méd Universidad de Costa Rica. 2008;2(1):1-12.
 26. Rosete A. Farmacovigilancia en Instituciones de Salud. Rev Invest Med Sur Mex. 2011;18(3):102-10.
 27. Díaz I, Hernández JC. Caracterización de reacciones adversas medicamentosas detectadas en el servicio de medicina del hospital Comandante Manuel Fajardo. Rev Electron Biomed. 2012;3:1-3.
 28. Furones JA, López L, Jimenez G, Ávila J. Reacciones adversas por medicamentos en embarazadas. Electron J Biomed. 2011;2:22.
 29. Salas SG, Pérez ME, Meléndez SG, Castro LI. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. Rev Mex Cienc Farm. 2012;43 (3):19-35.
 30. Bess S, Gran MA, Torres RM. Anuario estadístico de Salud 2013. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2014 [citado 9 Mar 2014]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2014/05/anuario-2013-esp-e.pdf>
 31. Coutín G, Sacerio Z, Hernández PL, Abreu Y. Pronósticos de Infecciones Respiratorias Agudas. Cuba, 1996-2006. Reporte Técnico de Vigilancia. 2006;11(5):1-13.

Ismary Alfonso Orta. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. E-mail: isma.alfonso@infomed.sld.cu; ismary@cecmecud.cu

Recibido: 14 de enero de 2016.

Aceptado: 11 de febrero de 2016.

DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

REACCIONES ADVERSAS A LOS ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS NOTIFICADAS AL SISTEMA CUBANO DE FARMACOVIGILANCIA 2015

Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs notified to the Cuban Pharmacovigilance system 2015

Grisel Viña Pérez¹ y Francisco Debesa García²

RESUMEN

Introducción: Los antiinflamatorios no esteroideos se encuentran entre los medicamentos más consumidos en Cuba y con más número de reportes al Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

Objetivo: Describir las reacciones adversas a estos fármacos recibidas en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo de farmacovigilancia. La muestra estuvo compuesta por todas las notificaciones de reacciones adversas a los antiinflamatorios no esteroideos registradas en el 2015, contenidas en la Base de datos de la Unidad Coordinadora.

Resultados: Se recibieron 1 070 notificaciones a los antiinflamatorios no esteroideos de las cuales 957 fueron notificadas en la atención primaria de salud, con una mayor representación del sexo femenino y los adultos. El ibuprofeno fue el fármaco más reportado e igual condición para las reacciones moderadas y de baja frecuencia de aparición. La epigastralgia fue la reacción adversa más notificada, la hipertensión arterial y la taquicardia ocuparon el tercer y décimo lugar respectivamente. No existió reporte para el sistema renal.

Conclusiones: Los antiinflamatorios no esteroideos son fármacos apropiados para el tratamiento del dolor y la inflamación en diferentes enfermedades, pero tienen un amplio perfil de reacciones adversas importantes. La presencia de reportes para hipertensión y taquicardia podrían apuntar hacia riesgos cardiovasculares. Se recomienda incrementar la vigilancia de las reacciones graves y mortales a este grupo farmacológico, sobre todo las cardiovasculares y renales que actualmente tienen un nivel de reporte muy bajo dada la pobre notificación a nivel hospitalario, situación que debe revertirse con urgencia.

Palabras clave: Farmacovigilancia, reacción adversa a medicamentos, AINEs.

ABSTRACT

Introduction: Nonsteroidal anti-inflammatories are among the most consumed drugs in Cuba and represent the largest number of reports submitted to the Cuban Pharmacovigilance system.

Objective: To describe adverse reactions to these drugs (NSAIDs, by its English acronym) received by the National Pharmacovigilance Coordinating Unit.

Methods: Observational, descriptive, cross-sectional and retrospective pharmacovigilance study. The sample was composed of all reports of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs registered in 2015, contained in the database of the Coordinating Unit.

Results: A figure of 1,070 notifications of NSAIDs were received, 957 of them were notified in the primary health care, with greater representation of female and adults. Ibuprofen was the most reported drug and it showed equal status for moderate and low frequency drug reactions. Epigastric pain was the most frequently reported adverse reaction, hypertension and tachycardia ranked third and tenth place respectively. There was no report for the renal system.

Conclusions: NSAIDs are suitable drugs for the treatment of pain and inflammation in different diseases, but have a broad profile of important adverse reactions. The presence of reports for hypertension and tachycardia may point to cardiovascular risks. An increased surveillance of severe and fatal reactions to this pharmacological group is recommended, mainly cardiovascular and renal reactions that currently have a poor level of notification due to the lack of reports obtained from hospitals, situation that must be urgently reversed.

Keywords: Pharmacovigilance, adverse drug reaction, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

¹ Departamento de Farmacoepidemiología. Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica. Minsap.

² Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos con una estructura química heterogénea que comparten actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica a través de su capacidad para inhibir la producción de prostaglandinas proinflamatoria. El término AINEs incluye a los considerados tradicionales (como el ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco), a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) también denominados COXIB y al ácido acetil salicílico.

Los AINEs constituyen uno de los grupos de fármacos más ampliamente utilizados a nivel mundial. En la mayoría de los países europeos el consumo se ha duplicado durante la primera década del siglo XXI.¹ En Inglaterra, se estima que anualmente se dispensan 17 millones de recetas al año, cifra que se eleva a 111 millones en los Estados Unidos.^{2,3}

En Cuba estos medicamentos también se encuentran entre los más consumidos, lo cual se puso de manifiesto en estudio realizado sobre la segmentación del mercado consumidor de medicamentos, donde los mismos estuvieron presentes en 4 de los 5 grupos de mayor incidencia en el consumo de la población cubana, definidos por estos autores:⁴

- 1er. grupo. Perfil de consumo alto con un fuerte aumento con la edad, en especial a partir de los 65 años y mayor consumo en las mujeres.
- 2do. grupo. Caracterizado también por un aumento del consumo con la edad, con un claro predominio del consumo de las mujeres, los jubilados, las amas de casa y las personas con nivel escolar primaria sin terminar y terminada.
- 3er. grupo. Engloba a los consumidores por automedicación.
- 4to. grupo. Comprende el perfil de notificación de reacciones adversas producidas en los consumidores con predominio del sexo femenino e incremento con la edad fundamentalmente en personas con 40 años y más.

Este grupo farmacológico está presente en una amplia proporción de listados nacionales de medicamentos esenciales publicados por la Organización Mundial de la Salud. Estos listados reflejan las prioridades terapéuticas de los distintos países y estos productos están ampliamente incorporados a raíz de su efectividad y amplio margen terapéutico. Los más comunes son el ibuprofeno, diclofenaco, indometacina y naproxeno.⁵

Sin embargo, el tratamiento con cualquiera de los representantes de este grupo de fármacos no se encuentra exento de riesgos, presentes en las reacciones adversas de distinta gravedad que pueden ocurrir

después de su administración. Los AINEs están considerados como la cuarta causa más frecuente de hospitalizaciones relacionadas con el uso de medicamentos.⁶ Tan solo en Estados Unidos se estima que anualmente son hospitalizados más de 100 000 pacientes debido a complicaciones gastrointestinales relacionadas con AINEs, y 16 500 fallecen a causa de estas, con los altos costos económicos y sociales que esto conlleva.³

Se han asociado además a reacciones adversas importantes, las más frecuentes las de tipo gastrointestinal, aunque es cada vez más común encontrar complicaciones cardiovasculares como eventos tromboembólicos, infarto del miocardio y eventos cerebrovasculares (ECV).⁷ El riesgo de hemorragia gastrointestinal de los AINEs se conoce desde hace tiempo, en cambio, la importancia de los efectos adversos cardiovasculares se puso de manifiesto sobre todo a partir de 2004, a raíz de la retirada del mercado del rofecoxib (Vioxx®).⁸

El uso crónico (mayor de 180 días) de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) o de AINEs clásicos con selectividad sobre esta isoenzima, en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y ECV, se ha asociado a mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares, por lo que en este tipo de pacientes se debe tener mayores precauciones para su uso. Del mismo modo, se ha observado que el uso de estos fármacos, por un período de 5 meses o más, incrementa el riesgo de precipitar falla cardíaca la cual se incrementa en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica.⁷

En general, los AINEs deben utilizarse en ciclos cortos y a las dosis más bajas posibles, siempre dentro de su rango de eficacia y vigilando de manera específica las complicaciones digestivas, cardiovasculares, renales, hepáticas y hematológicas.⁹

En investigaciones realizadas con datos de la red de farmacovigilancia cubana sobre reacciones adversas graves, se ha señalado a los AINEs entre los medicamentos más vinculados a las mismas.¹⁰

En Inglaterra un estudio observacional prospectivo para evaluar la carga hospitalaria que presentan las reacciones adversas a medicamentos (RAM), informa que la más frecuente es la hemorragia gastrointestinal y los fármacos más implicados incluyen: bajas dosis de aspirina, AINEs diferentes de la aspirina y Warfarina.¹¹

Se ha planteado que estos productos son responsables de 12 000 ingresos hospitalarios/año debido a hemorragia gastrointestinal, el equivalente a un hospital de 400 camas trabajando a plena capacidad y que causan aproximadamente 2 000 muertes al año teniendo como causa esta RAM. Este efecto adverso mortal se describe sobre todo asociado a consumo prolongado de los mismos, dos meses o más y el daño

gastrointestinal cuesta al sistema de salud de Inglaterra, alrededor de 250 millones de libras esterlinas por año.¹²

Los productos de este grupo farmacológico están considerados además entre los medicamentos que más influyen en la mortalidad por RAM a nivel mundial.¹³⁻¹⁵

El gran consumo de estos fármacos, sumado a la elevada iatrogenia (gastrointestinal, cardiovascular y renal) y a que muchos pacientes con este tratamiento son polimedicados y de edad avanzada, dibuja un panorama abonado para la aparición de muchos efectos adversos con un gran impacto sanitario y social.

Esta investigación tiene como objetivo describir las reacciones adversas a los AINEs recibidas en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia (UNCFv) del Minsap.

MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, de farmacovigilancia realizado en el 2015. Se trabajó con el universo, compuesto por todas las notificaciones espontáneas de reacciones adversas registradas en la base de datos de la UNCFv en el año declarado.

La muestra estuvo compuesta por todas las notificaciones de reacciones adversas a los AINEs registradas en el 2015.

Se incluyeron en este estudio los siguientes principios activos: ácido acetil salicílico, diclofenaco sódico, ibuprofeno, indometacina, naproxeno y piroxican.

La información se recogió mediante la revisión de la base de datos de la UNCFv, en la que se almacenan los datos que se recogen de los modelos de notificación espontánea que llegan de todo el país divididos en campos: fecha de notificación, edad del paciente, sexo, provincia, municipio, procedencia de la notificación según nivel de atención de salud, RAM principal, otras RAM, medicamento sospechoso, otros medicamentos, lote, dosis diaria, vía de administración, entre otros.

Esta base de datos como fuente de información está validada por el sistema de farmacovigilancia y por la Autoridad Reguladora Nacional.

Se estudiaron variables como el sexo (masculino y femenino), el grupo de edad (pediatría: menor de 18 años, adultos: 18 a 59 años y adultos mayores: 60 años y más), el fármaco sospechoso (ácido acetil salicílico, diclofenaco sódico, ibuprofeno, indometacina, naproxeno y piroxican), el tipo de efecto adverso (sangramiento digestivo, dispepsia, shock anafiláctico y otros), la intensidad (leve, moderada, grave o mortal), imputabilidad (definitiva, probable, posible, condicional y no relacionada) y la frecuencia

de aparición (frecuente, ocasional, rara y no descrita). Esta operacionalización se realizó de acuerdo a las Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

Para brindar un marco teórico adecuado a la investigación, se realizó una amplia y actualizada revisión bibliográfica sobre la temática.

Para resumir la información se emplearon valores absolutos y relativos.

Desde el punto de vista ético, la información referida a los pacientes se omitió respetando la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

En el 2015 se recibieron 20 611 notificaciones de sospechas de RAM, de las cuales 1 070 (5 %) fueron notificaciones a los medicamentos clasificados como AINEs. De estas últimas, 957 (89 %) fueron notificadas en la atención primaria de salud (APS) y 113 (11 %) en atención secundaria y terciaria.

Las RAM resultaron ser más frecuente en el sexo femenino (63 %) y en los adultos entre 18 y 59 años (72 %) (tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes con reacciones adversas a los AINEs. Cuba 2015

Parámetros	No.	%
Sexo		
Femenino	678	63,0
Masculino	392	37,0
Grupo de edad (años)		
Pediatría (< 18)	61	6,0
Adultos (entre 18-59)	777	72,0
Adultos mayores (< 60)	232	22,0

El ibuprofeno fue el fármaco de este grupo de mayor número de notificación de RAM con 557 reportes (52 %), seguido del diclofenaco sódico con 197 (18,4 %) y en tercer lugar el naproxeno con 122 (11,4 %) (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los medicamentos según frecuencia de notificación. 2015

Fármaco	No. de RAM	%
Ibuprofeno	557	52,0
Diclofenaco sódico	197	18,4
Naproxeno	122	11,4
Piroxican	84	7,8
Ácido acetil salicílico	60	5,6
Indometacina	50	4,7

n= 1 070.

La RAM más frecuente fue la epigastralgia con 269 (25,1 %), seguido de náuseas e hipertensión arterial

con 229 (21,4 %) y 124 (11,6 %) respectivamente. Las diez reacciones adversas más frecuentes reportadas para los AINEs aparecen en la tabla 3.

Las reacciones clasificadas como moderadas fueron las más reportadas con 659 (61,6 %), seguidas de las leves con 408 (37,1 %) y las graves que fueron solamente 3 (0,3 %).

En cuanto a la imputabilidad y frecuencia de las RAM, predominaron aquellas clasificadas como probables con 817 (76,4 %) y las de baja frecuencia de aparición, que es la sumatoria de ocasionales, raras y no descritas con 702 reportes (65,6 %) (tabla 4).

Tabla 3. Reacciones adversas a los AINEs más frecuentemente reportadas. 2015

Reacciones adversas	Notificaciones	
	No.	%
Epigastralgia	269	25,1
Náuseas	229	21,4
Hipertensión arterial	124	11,6
Rash cutáneo	194	18,1
cefalea	123	11,5
Vómitos	121	11,3
Prurito	67	6,3
Edema periorbitario	64	6,0
Diarrea	48	4,5
Taquicardia	34	3,2

Tabla 4. Distribución de las notificaciones según imputabilidad y frecuencia. 2015

Variable	Notificaciones	
	No.	%
Imputabilidad		
Probable	817	76,4
Posibles	112	10,5
Condicional	76	7,1
Definitiva	59	5,5
No Relacionada	6	0,6
Frecuencia		
No descrita	135	12,6
Ocasional	379	35,4
Raras	188	17,6
Frecuentes	368	34,4

n= 1 070.

DISCUSIÓN

El predominio de RAM en el sexo femenino, se comportó igual a lo que publica la literatura revisada. Se plantea que las mujeres son más propensas a padecer efectos adversos y algunas de las razones que sostienen esta afirmación es que consumen más medicamentos, tienen menor masa corporal y están

expuestas a procesos hormonales diferentes a los hombres, lo que aumenta el riesgo de RAM, así como de su gravedad y desenlace.¹⁶

Resulta de interés la distribución según grupos de edades, al predominar las reacciones adversas en los adultos, es decir las personas entre 18 y 59 años de edad, queda menos del 30 % para los grupos de edades extremas de la vida. Se considera que hasta el momento este hecho es una particularidad del Sistema Cubano de Farmacovigilancia ya que su nivel de reporte espontáneo proviene sobre todo de la APS (nivel en el que se desarrolló la farmacovigilancia desde sus inicios y donde tiene mayor progreso dada la influencia de la Red de Farmacoepidemiología).¹⁶ Las reacciones adversas en los niños y ancianos son más frecuentes en el medio hospitalario ya que es donde acuden con mayor asiduidad estos segmentos poblacionales ante un problema de salud.

Llama poderosamente la atención el hecho de que sea el ibuprofeno el fármaco con más RAM reportadas, considerado como uno de los más seguros de este grupo. La explicación de este resultado pudiera estar en un mayor consumo del fármaco debido a su disponibilidad y aceptación.

Resulta interesante que el sangramiento digestivo, una de las reacciones más frecuentes de este grupo no se comportó así en este estudio, lo cual también está dado por la inmensa superioridad de las notificaciones en APS. Los pacientes con este tipo de reacción requieren de atención especializada en un centro hospitalario.

Otro hallazgo importante es la presencia de la hipertensión arterial y la taquicardia, entre las reacciones más frecuentes, las cuales no están entre las que tradicionalmente han sido reportadas para este grupo farmacológico y que apuntarían hacia los riesgos cardiovasculares descritos para estos productos. En Cuba existe la creencia de que los riesgos cardiovasculares solo están restringidos a los llamados “coxibs” y que al no estar presentes los mismos en nuestro cuadro básico no existe este riesgo. Todos los AINEs producen retención de sodio y agua con elevación de la presión arterial, una elevación de la presión arterial de 5 mmHg incrementa considerablemente el riesgo de cardiopatía isquémica y el de ictus.¹⁷ Trelle y otros, en un metanálisis encuentran que existe una variación significativa en la seguridad cardiovascular entre los diferentes AINEs analizados y demuestran que el AINE con menor riesgo cardiovascular es el naproxeno; los AINEs que superan el 30 % de riesgo son: el ibuprofeno, diclofenaco, etoricoxib y lumiracoxib. Estos autores concluyen que no es posible afirmar que el riesgo cardiovascular está restringido a los coxibs exclusivamente.^{18,19}

En estudios realizados en Europa, los cuatro AINES con mayor riesgo relativo de muerte cardiovascular e ingreso hospitalario en pacientes con

insuficiencia cardíaca, fueron el ibuprofeno, el diclofenaco y el naproxeno;²⁰ fármacos que están presentes en el mercado farmacéutico cubano.

Esta situación nos lleva a plantear que podría existir una infranotificación de reacciones cardiovasculares de los AINEs, que pudiera ser objeto de estudios posteriores dirigidos a la búsqueda de este tipo de RAM.

El estudio presenta las limitaciones propias del método de notificación que se utiliza en el sistema cubano de farmacovigilancia, donde los profesionales reportan las reacciones de forma voluntaria, lo que hace que la mayoría de estas sean de atención primaria y de baja gravedad, lo cual podría afectar la calidad de los resultados obtenidos.

Por todo lo planeado, podemos concluir que los AINEs son fármacos recomendables para el tratamiento del dolor y la inflamación en diferentes enfermedades, pero tienen un amplio perfil de reacciones adversas importantes.

Se recomienda incrementar la vigilancia de las reacciones graves y mortales a este grupo farmacológico, sobre todo las cardiovasculares y renales que actualmente tienen un nivel de reporte muy bajo dada la pobre notificación a nivel hospitalario, algo que debe revertirse con urgencia.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a las Dras. *Giset Jiménez López e Ismary Alfonso Orta* del departamento de vigilancia de productos sanitarios del CECMED, por su valioso apoyo en el trabajo con la Base de datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Inotai A, Hankó B, Mészáros A. Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six Central-Eastern European countries based on retail information. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2010;19:183-90.
2. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems W F, Hermann M, Hunt RH. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis –an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Medicine*. 2015;13(55):2-22.
3. Fine M. Quantifying the Impact of NSAID-Associated Adverse Events. *Am J Man Care*. 2013;19(14 suppl):S267-72.
4. García Milian AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P, Priego Álvarez HR. Segmentación del mercado farmacéutico consumidor de medicamentos en Cuba. *Rev Salud Tabasco*. 2012;18(1):8-13.
5. McGettigan P, Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs that Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *PLOS Med*. 2013

[cited 2016 Feb 25];10(2). Available at: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001388>

6. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which Drugs Cause Preventable Admissions to Hospital? A Systematic Review. *British J Clin Pharmacol*. 2006;63 (2):136-47.
7. Machado-Alba JE, Alzate-Carvajal V, Echeverri-Cataño L. Estudio farmacoepidemiológico de uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes de alto riesgo cardiovascular. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(4):626-9.
8. Strusberg I, Strusberg A. Historia de la inhibición de la COX-2: entre la desconfianza del corazón y la tranquilidad del estómago. *Rev argentina Reumatol*. 2007;18(4):39-42.
9. Loza E. AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011;35:88-95
10. Jiménez López G, García Fariñas A, Gálvez González AM, Alfonso Orta I, Lara Bastanzuri MC, Calvo Barbado D M. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. *Rev Cubana Salud Pública*. 2014 [citado 26 Feb 2016];40(4):263-75. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662014000400003&script=sci_arttext
11. Pirmohamed M. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329: 15-9.
12. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Evidence-based Health Care*. 2002 [cited 2015 Oct 27]. Available at: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/extraforbando/adrpm.pdf>
13. Calderón-Ospina CA, Orozco-Díaz JG. Reacciones Adversas a Medicamentos como Motivo de Consulta en un Servicio de Atención Prioritaria. *Rev Salud*. 2008 [citado 29 Nov 2015];10 (2). Disponible en: <http://www.scielosp.org/scielo.php>
14. Madrideo Mora R. AINE y riesgo cardiovascular. *Aten Primaria*. 2012;44(1):3-4
15. Oscanoa-Espinoza T, Lizaraso-Soto F. Antiinflamatorios no esteroideos: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Rev Gastroenterol Peru*. 2015;35(1):63-71.
16. Jiménez López G, Debasa García F, Gonzalez Delgado B, Ávila Pérez J, Pérez Peña J. El sistema cubano de farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Rev Cubana Farm*. 2006 [citado 26 Feb 2016];40(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152006000100002&lng=es
17. Fournier JP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 [cited 2016 Jan 11];68(11):1533-40. Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00228-012-1283-9>
18. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 [cited 2016 Jan 11];342:c7086.

doi: 10.1136/bmj.c7086. Available at: <http://www.bmj.com/content/342/bmj.c7086>

19. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 [cited 2016 Jan 11];368(9549):1771-81. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606696669>
20. Gislason GH, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory

drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009 [cited 2016 Jan 27];169(2):141-9. Available at: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=414737>

Grisel Viña Pérez. Departamento de Farmacoepidemiología. Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica. Ministerio de Salud Pública. Calle 23, esq. N. Municipio Plaza de la revolución. La Habana, Cuba.
E-mail: grisel@msp.sld.cu; francisco@cecmecmed.cu

Recibido: 25 de febrero de 2016.
Aceptado: 14 de marzo de 2016.

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

REGULACIÓN Y CONTROL DE MEDICAMENTOS EN RESPUESTA A LA POLÍTICA FARMACÉUTICA NACIONAL

Drug regulation and control in response to the national pharmaceutical policy

Celeste Aurora Sánchez González

RESUMEN

Introducción: La Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y Diagnosticadores, aprobada en el 2000 brindó la necesaria coherencia legal para el desarrollo de la regulación y el control de medicamentos en el país con claras proyecciones y acciones.

Objetivos: Evaluar el grado de implementación de los enunciados de la Política sobre el desarrollo y actualización de las regulaciones y las características del proceso.

Métodos: Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de las disposiciones reguladoras emitidas en respuesta a los quince enunciados del Programa Nacional para el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos y Diagnosticadores entre 2000 y 2015 en el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Se consultó la Base de Datos de la Reglamentación Histórica del Centro y se evaluó mediante un algoritmo propio.

Resultado: Se constataron acciones de respuesta para todos los enunciados entre 2000-2004 con 171 disposiciones reguladoras y se puso de manifiesto la continuidad a través del tiempo con nuevas disposiciones, actualizaciones, derogaciones e instrucciones para la implementación.

Conclusiones: Los enunciados de la Política y el Programa sobre reglamentación se han cumplido oportuna y satisfactoriamente mediante la construcción de la plataforma proyectada con el alcance, la continuidad y actualización necesarios durante los 15 años de desarrollo e implementación. Se recomienda aplicar nuevas estrategias que promuevan soluciones a los cambiantes retos reguladores.

Palabras clave: Política Farmacéutica, prácticas reguladoras, evaluación de la reglamentación, regulación y control de medicamentos, regulación y control de diagnosticadores, medición de cumplimiento regulador.

ABSTRACT

Introduction: The National Drug Policy related to the State Quality Control of Medicines and *in vitro* diagnostic products, passed in 2000, provided the necessary legal coherence for development of national regulation and control of drugs with clear projections and actions.

Objectives: To assess the degree of implementation of the policy statements on the development and updating of regulations and process characteristics.

Methods: A descriptive, longitudinal and retrospective study of regulatory provisions issued between the years 2000 to 2015 in response to the fifteen statements of the National Program for State Control of Drug Quality and *in vitro* diagnostic products at the Center for State Control of Drugs and Medical Devices. Database of Historical Regulations of the Center was consulted and evaluated by an algorithm of our own.

Results: Response actions for all statements between the years 2000 to 2004 were confirmed with 171 regulatory provisions and it was made clear the continuity over time with new provisions, updates, repeals and instructions for implementation.

Conclusions: Statements of Policy and Regulatory Program have been met timely and satisfactorily through the construction of the projected platform with the scope, continuity and updating needed during the fifteen years of development and implementation. It is recommended to apply new strategies to promote solutions to the changing regulatory challenges.

Keywords: Pharmaceutical Policy, regulatory practices, evaluation of regulation, regulation and control of drugs, regulation and control of diagnosticians, regulatory compliance measurement.

INTRODUCCIÓN

La plataforma legal para la reglamentación y el control de medicamentos en el país se ha ido consolidando a través del tiempo y se encuentra compuesta por varias piezas reguladoras. No existe una Ley del Medicamento específica, la Ley de la Salud Pública

vigente cuenta con 31 años de promulgada y su reglamento alcanza los 27.^{1,2} Ambos documentos rectores mantienen el mérito de asignar estas actividades al Ministerio de Salud Pública (Minsap), así como el de identificar algunas funciones básicas como son el registro de medicamentos y la vigilancia farmacológica. No obstante, con posterioridad a sus emisiones

se produjeron cambios fundamentales en las estructuras y las instituciones involucradas, entre ellas, el establecimiento en 1989 de la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos,³ con todas las funciones de regulación que han sido reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a partir de 1999⁴ y la desagregación de la fabricación y distribución de medicamentos de este ministerio hacia el de la industria básica (Minbas), realizada en 2001.⁵

La Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y Diagnosticadores, (Política en lo adelante), se aprobó el 4 de octubre del 2000 mediante Resolución del Minsap.⁶ Brindó la necesaria coherencia legal para el desarrollo de la regulación y el control de medicamentos y es el documento más integral producido hasta entonces. Contiene un conjunto de proyecciones, metas, perspectivas y acciones para acometer estas actividades y para la entidad a cargo de su gestión, el entonces Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Está estructurada en cinco partes, a saber:

1. Fundamentos.
2. Principios Básicos.
3. Legislación en materia de medicamentos y diagnosticadores.
4. Estrategia farmacéutica nacional relacionada con el control estatal de la calidad de medicamentos y diagnosticadores.
5. Instrumentos para materializar la estrategia farmacéutica nacional relacionada con el control estatal de la calidad de medicamentos y diagnosticadores.

El primero de los instrumentos de materialización que concibió la Política fue el Programa Nacional para el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos y Diagnosticadores, donde se incluyó como segundo componente la Actualización y Desarrollo de las Regulaciones.

La Política está conceptualizada como el soporte de la reglamentación sobre medicamentos desarrollada por el CECMED, aunque no se dispone de estudios que caractericen su cumplimiento ni la medida de su vigencia actual. A más de 15 años de su promulgación hemos considerado oportuno realizar una evaluación del grado de implementación de sus enunciados sobre la reglamentación y las características con las que ha trascendido ese proceso, lo que constituye el objetivo de presente investigación.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de las disposiciones reguladoras (DDRR) emitidas por

el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos entre los años 2000 y 2015, en respuesta a los 15 enunciados enumerados en la Política, en su acápite de actualización y desarrollo de regulaciones del Programa Nacional para el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos y Diagnosticadores y que a continuación se relacionan:

1. Requisitos para la autorización de ensayos clínicos y el registro de medicamentos destinados al tratamiento de patologías con grandes riesgos para la vida y que carecen de alternativa terapéutica eficiente.
2. Requisitos para el otorgamiento de la licencia de importación, exportación y distribución de medicamentos y diagnosticadores en el país.
3. Estándares nacionales e internacionales aplicables a la fabricación de medicamentos y diagnosticadores según las características y objetivos de la industria cubana.
4. Requisitos diferenciados para el Registro de diagnosticadores.
5. Actualización de las Buenas Prácticas.
 - a) Buenas Prácticas Reguladoras.
 - b) Buenas Prácticas de Fabricación (y distribución).
 - c) Buenas Prácticas de Laboratorio.
 - d) Buenas Prácticas Clínicas.
 - e) Buenas Prácticas del Sistema Regulador de Sangre y Hemoderivados.
 - f) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
6. Intercambiabilidad terapéutica.
7. Cambios en los procesos de producción y comparabilidad de los productos biofarmacéuticos.
8. Ampliación y actualización sistemática de la base técnica y legal requerida para garantizar la calidad de los derivados de la sangre.
9. Evaluación del desempeño de los diagnosticadores.
10. Lineamientos generales para el proceso de liberación de lotes que así lo requieran.
11. Procedimientos del sistema de vigilancia pos-comercialización y de la interrelación entre las instituciones que intervienen en el proceso.
12. Retiro de productos del mercado.
13. Información, divulgación y promoción de medicamentos y diagnosticadores.
14. Perfeccionamiento de las regulaciones para la solicitud y evaluación de registro y autorización de ensayos clínicos de los productos naturales y homeopáticos.
15. Edición del boletín “Ámbito Regulador” como órgano oficial del CECMED para la divulgación de las disposiciones y reglamentaciones relacionadas con el control estatal de calidad de medicamentos y diagnosticadores.

Para la Actualización de las Buenas Prácticas incorporamos las seis direcciones en las que se han desarrollado (5a–5f) y que no fueron mencionadas explícitamente en la Política. La numeración anterior se mantuvo como referencia para las tablas y figuras generadas en este estudio.

La información sobre las DDRR promulgadas para evaluar el nivel de cumplimiento del objeto de estudio se obtuvo a partir de consulta en la Base de Datos de la Reglamentación Histórica, compilada y administrada por la Sección de Políticas y Asuntos Reguladores del CECMED,^{7,8} cuyo nivel de acceso es institucional. Para realizar la evaluación de cada enunciado se diseñó un algoritmo con 4 variables a las que se les asignó el valor de 25 puntos, para una calificación total de 100 (tabla 1).

Teniendo en cuenta que la actualización de buenas prácticas se describe como un todo en la Política, aunque sus direcciones se evaluaron con independencia, se calificaron en su conjunto.

Para la variable 3, se incluyó la descripción de las actualizaciones realizadas y para evaluar su continuidad y contribuir a su caracterización, se realizó una clasificación de las DDRR publicadas en cuatro categorías según su impacto jurídico, como sigue:

- Emisión (E), aplica cuando el requisito regulador se establece por primera vez, nueva DR.
- Actualización (A), cuando se modifican total o parcialmente los requisitos contenidos en una DR, o se emite una nueva versión de la misma.
- Implementación (I), para las DDRR complementarias, las que solamente tratan aspectos de la aplicación, tales como prórrogas en la implementación,

relación entre las DDRR y otros aspectos operativos para su uso en la práctica.

- Derogación (D), cuando se deroga una DR porque se considera que perdió su vigencia. No incluye las derogaciones asociadas a la puesta en vigor de las nuevas versiones o actualizaciones, las que *per se* implican la derogación de la versión precedente.

Se consideraron de continuidad todas las categorías de DDRR que fueron emitidas después de la primera DR de respuesta, es decir, de la primera acción. Se midió la continuidad en términos de magnitud (número de DDRR para cada enunciado) y de tiempo para los 15 en conjunto.

La evaluación de la variable 4 incluyó a criterio de la autora, su validación por expertos internos y su modificación en consecuencia. Los expertos seleccionados contaban con más de diez años de experiencia en la regulación y el control de medicamentos y diagnosticadores y han estado a cargo de los respectivos procesos y funciones de regulación de los 15 enunciados de la Política relacionados. Los resultados de los análisis parciales se integraron dando lugar a la evaluación general de este variable.

RESULTADOS

Los resultados del algoritmo para cada uno de los 15 enunciados en los componentes seleccionados se muestran en la tabla 2. En la misma se omitió la columna de *Alguna Acción* dado que el comportamiento fue uniforme y tampoco se incluyó el indicador cuatro, referido a la evaluación del alcance, ya que solamente fue valorado de incompleto en tres casos.

Tabla 1. Algoritmo para la evaluación de la respuesta a los enunciados de la Política

No.	Parámetro	Calificación (Puntos)
1	Toma de alguna acción de cumplimiento	25
	Fecha de emisión de la primera disposición reguladora	25
	Acción de respuesta	25
2	En los primeros cinco años posteriores a la Política	25
	Entre los seis y diez años posteriores a la Política	10
	Entre los once y quince años posteriores a la Política	5
	Continuidad a través del tiempo una vez realizada la primera acción	25
3	DDRR* emitidas después de los primeros cinco años y hasta diez,	25
	DDRR* emitidas después de los primeros diez años y hasta quince	10
	Sin continuidad, ninguna después de la primera acción	0
	Evaluación cualitativa del Cumplimiento del Alcance regulador	25
4	El alcance del enunciado completamente cumplido	25
	El alcance del enunciado parcialmente cumplido	10

*Disposiciones reguladoras.

Los resultados de la continuidad a través del tiempo partieron de un total de 171 DDRR, las que al descontar las 14 cuantificadas como primera acción de emisión ascendieron a 157. De ellas 81, fueron de Emisión, lo que significa que el aspecto regulador fue abordado por primera vez en el 52 % de las DDRR para contemplar los distintos aspectos que integran la respuesta. Un total de 51 correspondieron a actualizaciones, que representan el 32 % del total y a su vez el 63 % de las emitidas en los quince años, lo que se considera un buen nivel de actualización de la respuesta al enunciado. Fueron promulgadas 22 DDRR para facilitar y pautar aspectos específicos de la implementación y se derogaron 3 por no responder a los objetivos previstos.

La magnitud del desarrollo de la continuidad de la respuesta por cada enunciado a través del tiempo, se muestra en la figura 1, en la que se observa menos de diez en ocho casos y para el resto entre diez y 51.

El análisis del cumplimiento del enunciado 15 referido a la edición del Ámbito Regulador, Órgano

Oficial del CECMED para la Divulgación de las DDRR y otras acciones de regulación y control, no se detalla en la tabla ni en el gráfico debido a que el número de boletines publicados no es comparable con el resto de los resultados por no estar referido a número de DDRR, sino al vehículo para su visibilidad. Los mismos se emitieron ininterrumpidamente durante los 15 años con un total de 293, entre ellos 255 números regulares y 38 especiales. El promedio anual fue de 19,5, cifra totalmente pertinente y representativa de una eficaz continuidad para este enunciado.

La respuesta reguladora por año para el total de los enunciados excepto para el número 15 por los motivos antes expuestos, se muestra en la figura 2 y fue en la gran mayoría de los años superior a cinco. La evaluación general expresada en términos cuantitativos fue de 1 455 puntos, de un máximo posible de 1 500, mostrando como valores más bajos 85 puntos en tres casos. Esto evidenció un cumplimiento total equivalente al 97 %.

Tabla 2. Descripción de datos y su evaluación

No.	Año de emisión primera DR ¹	Total DDRR ² de respuesta	Clasificación				DDRR de continuidad	Calificación (Puntos)
			E	A	I	D		
1	2000	2	1	1	0	0	1	100
2	2000	7	4	3	0	0	6	100
3	2000	29	14	10	4	1	28	100
4	2001	12	6	6	0	0	11	100
5a	2002	5	4	1	0	0	4	
5b	2000	35	18	11	4	2	34	
5c	2004	7	5	2	0	0	6	100
5d	2000	2	1	1	0	0	1	
5e	2014	2	1	1	0	0	1	
5f	2015	1	1	0	0	0	0	
Subtotal de 5	-	52	30	16	4	2	51	100
6	2001	4	2	2	0	0	3	100
7	2003	2	1	1	0	0	1	100
8	2000	21	11	2	8	0	20	100
9	2001	5	4	1	0	0	4	100
10	2000	4	3	0	1	0	3	100
11	2000	16	8	4	4	0	15	100
12	2000	2	1	0	1	0	1	100
13	2000	11	7	4	0	0	10	100
14	2002	4	3	1	0	0	3	100
15	2000	Na ³	Na ³	Na ³	Na ³	Na ³	Na ³	100
-	171	171	95	51	22	3	-	-

¹Disposición reguladora; ² Disposiciones reguladoras; ³ no aplica.

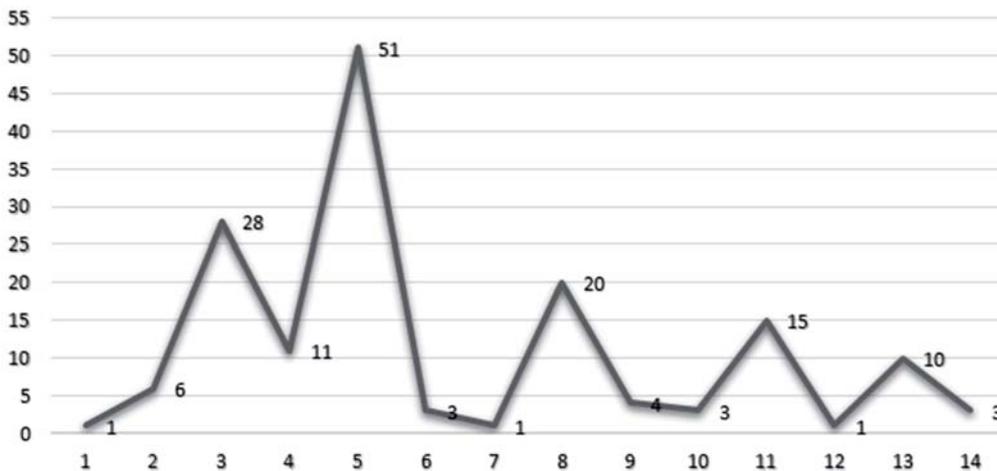


Fig. 1. Número de disposiciones reguladoras de continuidad en 14 enunciados de la Política. 2000-2015.

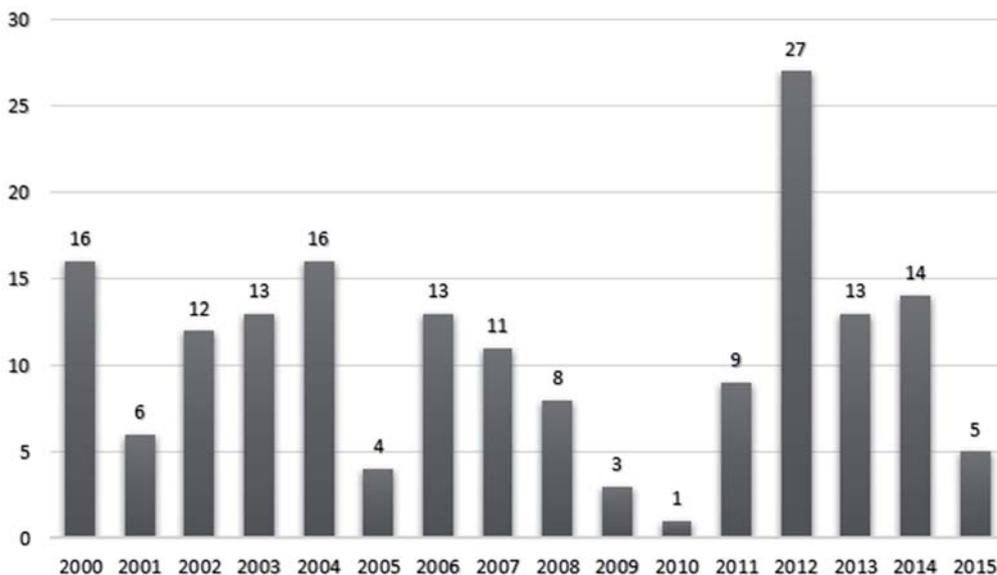


Fig. 2. Número de disposiciones reguladoras de respuesta a la Política por año. 2000-2015.

DISCUSIÓN

Toma de alguna acción de cumplimiento de la Política

Se constató en el estudio que todos los enunciados recibieron respuesta, por lo que ninguno quedó sin acciones y el cumplimiento fue del 100 %, lo que implicó la máxima calificación de 25 puntos. Se demostró con esto que la adherencia del desarrollo de la reglamentación a lo proyectado fue totalmente satisfactoria.

Caracterización del comportamiento de la primera acción reguladora

El análisis de cuan procedente fue la emisión de la primera DR para cada enunciado, representada en

función del año en la que fue promulgada, mostró una tendencia a la inmediatez claramente marcada. Diez de ellos (66,6 %) fueron regulados el mismo año de la Política, tres al año siguiente (20 %), uno en el 2002 (6,6 %) y uno en el 2004 (6,6 %). La respuesta temprana era de esperar, ya que con motivo de la inspección del CECMED por la OMS en el marco del proceso de precalificación de la vacuna cubana antihepatitis b recombinante, se encontraban ya en desarrollo varias DDRR. Estos resultados pusieron de manifiesto que el espectro temático de la reglamentación que había sido programado se satisfizo entre los cuatro primeros años. Dado que el indicador del algoritmo se alcanzó dentro del parámetro de los cinco primeros años, se otorgó siempre la máxima calificación, lo que permitió arribar a la conclusión de que la Primera Respuesta Reguladora fue total y evidentemente oportuna.

Continuidad a través del tiempo

Las cifras antes mostradas son elocuentes muestras de la vitalidad y dinamismo de las prácticas reguladoras con las que se cumplió el programa de actualización de DDRR establecido en la Política y se considera un resultado satisfactorio.

Fueron relevantes las intervenciones reguladoras para la Actualización de las Buenas Prácticas, los estándares para la fabricación, las regulaciones sobre calidad de sangre y sus derivados y los Requisitos diferenciados para el Registro de Diagnosticadores, que se actualizaron seis veces, lo que se traduce en un buen accionar sobre la industria nacional y las necesidades de seguridad para los productos de sangre y demuestra un apropiado cumplimiento de las pautas trazadas por la Política.

Del análisis de la figura 2 se concluyó que en todos los años se realizaron emisiones de DDRR dirigidas a cumplimentar las proyecciones y con ello se mantuvo la continuidad. Debe notarse que la dinámica de regulación dirigida a las funciones básicas es una práctica constante de las autoridades reguladoras por lo que también es necesario actualizar y derogar como parte de la misma.

Cumplimiento del alcance regulador

En la mayor parte de los acápite se alcanzaron completamente los objetivos y el alcance que la Política estableció, ya que se diversificaron los hitos temáticos adecuadamente. Solamente se consideraron pendientes de regular algunos aspectos que fueron identificados como necesarios en tres casos, por ej.: para la Intercambiabilidad Terapéutica lo referido a cambios del producto y procesos y reconocimiento del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de los ingredientes farmacéuticos activos; para la regulación de productos naturales, su fabricación en centros de producción local y dispensarial, y para el sistema de vigilancia poscomercialización, la vigilancia de productos naturales. Si bien fueron constatadas acciones en curso para crear la reglamentación sobre estos tópicos, dado que no estaban disponibles al cierre de 2015, la calificación otorgada fue de diez puntos.

Por haber alcanzado la cima de su observancia, consideramos que para garantizar el desarrollo y perfeccionamiento continuo se requiere de nuevos instrumentos que pauten el crecimiento perspectivo, así como la renovación de las pautas reguladoras con nuevas metas y objetivos a alcanzar.

Por todo lo expuesto, podemos concluir que los enunciados de la Política y Programa Nacional para

el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos y Diagnosticadores referidos a la Actualización y Desarrollo de las Regulaciones, se han cumplido oportuna y satisfactoriamente a partir de la construcción de la plataforma proyectada por las mismas con el alcance requerido y la continuidad y actualización necesarias durante los 15 años con los que cuenta su desarrollo e implementación, por lo que se imponen nuevas estrategias que promuevan soluciones a los cambiantes retos reguladores.

Agradecimientos

La autora agradece la valiosa contribución al estudio del colectivo de especialistas del CECMED a cargo de Políticas y Asuntos Reguladores, así como a los expertos que validaron los resultados expuestos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asamblea Nacional del Poder Popular. Ley de la Salud Pública. Ley No. 41/83. Gaceta Oficial de la República de Cuba. C. La Habana, edición ordinaria No. 61, p. 96, 15 de agosto de 1983.
2. Asamblea Nacional del Poder Popular. Reglamento de la Ley de la Salud Pública. Decreto Ley No. 139/88. Gaceta Oficial de la República de Cuba. C. La Habana, edición ordinaria No. 12, p. 177, 22 de Febrero de 1988.
3. Ministerio de Salud Pública. Resolución No. 73 del 21 de abril de 1989. Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. La Habana: Minsap; 1989.
4. World Health Organization. Department of Vaccines and Other Biologicals. Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities. WHO/V&B/99.10. Geneva: WHO; 1999 [cited 2015 Feb 2]. Available at: <https://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9933.pdf>.
5. Ministerio de la Industria Básica. Resolución No. 22 del 17 de mayo de 2001. Formación del Grupo Empresarial Químico-Farmacéutico (QUIMEFA). La Habana: MINBAS; 2001.
6. Ministerio de Salud Pública. Resolución No. 120 del 12 de agosto de 1994. Funciones y atribuciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. La Habana: Minsap; 1994.
7. Ministerio de Salud Pública. Resolución No. 170 del 4 de octubre del 2000. Política Farmacéutica Nacional Relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y los Diagnosticadores. La Habana: Minsap; 2000.
8. Sánchez C, Debesa F. Recuperación de la Memoria Histórica de la Reglamentación de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Anuario Científico CECMED. 2015 citado 2 Feb 2015]; Año 13:36-9. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario_cientifico_2015_0.pdf

Celeste Aurora Sánchez González. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Calle 5ta.A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. E-mail: evareg@cecmecmed.cu; Sanchez.celeste@gmail.com

Recibido: 22 de febrero de 2016.

Aprobado: 26 de febrero de 2016.

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

EXPERIENCIA DE CUBA EN EL PROGRAMA DE INTERCAMBIO ENTRE LAS AUTORIDADES NACIONALES COMPETENTES

Cuba's experience in the exchange program among competent national authorities

Magda Herrero Fernández-Mayor, Dulce María Martínez Pereira y Silvia Delgado Ribas

RESUMEN

Introducción: En el 2008 Cuba se incorpora como país número 26 del mundo y primero de América Latina, al Programa de Intercambio de información entre las Autoridades Nacionales Competentes, concerniente a dispositivos médicos.

Objetivo: Presentar la experiencia de Cuba en la utilización de la información procedente del programa de intercambio, como miembro participante pleno.

Métodos: investigación descriptiva-retrospectiva. El universo lo constituyó la totalidad de reportes procedentes del programa de intercambio durante el período comprendido entre junio de 2008 y septiembre de 2015.

Resultados: Se recibieron 1 639 reportes procedentes del programa de intercambio; su comportamiento según tipo de equipos fue: dispositivo de diagnóstico *in vitro* con el 31,1 %, no activo 30,5 %, activo 24,1 %. El 13,6 % implantable y 0,73 % activo implantable. La mayor incidencia según ocurrencia de los eventos reportados por el Programa de Intercambio, fue en servicios de laboratorios con 31,1 %, ortopedia, cirugía y cardiología con 15,9; 11,2 y 8,9 % respectivamente. En Cuba la incidencia de los reportes nacionales ocurrió en servicios de cardiología con el 15,2 %, nefrología 14,2 %, cirugía 13,2 y oftalmología 11,2 %. El 13,9 % de los reportes del programa de intercambio correspondieron a fabricantes y dispositivos utilizados en el país.

Conclusiones: La inclusión de Cuba en el programa de intercambio proporciona experiencias en relación con el sistema de vigilancia que han sido aplicadas en el Sistema de Salud, permite evaluar el uso de los equipos médicos y contribuye a una mejor seguridad en la utilización de los dispositivos.

Palabras clave: Sistema de vigilancia de equipos médicos, eventos adversos, base técnica legal, Programa de Intercambio Global de Eventos Adversos (NCAR, GHTEF).

ABSTRACT

Introduction: Cuba became the country number 26th and the first in Latin-American to be part of the Exchange Program among Competent National Authorities, regarding medical devices.

Objective: To present Cuban experiences in the use of information from the exchange program as a full member.

Methods: Descriptive-retrospective research. The universe was formed by all the reports received from the exchange program from June 2008 to September 2015.

Results: One-thousand six hundred thirty nine reports were received from the exchange program. According to the type, the results were the following: 31.1 % of *in vitro* diagnostic products, 30.5 % of no active medical devices, 24.1 % of active medical devices; 13.6 % of implantable and 0.73 % of active implantable medical devices. According to the occurrence of the events reported by the Exchange Program, the highest incidence was in laboratory services (31.1 %); orthopedics, surgery and cardiology (15.9 %, 11.2 % and 8.9 % respectively). The incidence of national reports was in cardiology (15.2 %), nephrology (14.2 %), surgery (13.2 %) and ophthalmology (11.2 %). In addition, 13.9 % of the reports of the Exchange Program corresponded to manufacturers and devices were used in our country.

Conclusions: The inclusion of Cuba in the Exchange Program provides experiences related to the surveillance system that have been applied to the health system; allow assessing the use of medical equipment and contributes to a greater safety in the use of devices.

Keywords: Medical Device Surveillance System, adverse events, legal and technical basis, Global Exchange Program of Adverse Events (GHTEF, NCAR).

INTRODUCCIÓN

La Autoridad Nacional Reguladora de Cuba (ARN), dispone de dos Programas Nacionales de Reportes de Eventos Adversos: Reporte de Usuario (REM)¹ y Reporte por el Fabricante y Suministrador (RFAB);² realiza el análisis de la evaluación de riesgos o

peligros según la ISO 14971³ y dentro de sus principios esta la confidencialidad de la información, requisito establecido para la participación en el Programa de Intercambio entre las Autoridades Nacionales Competentes (NCAR).

El Sistema de Vigilancia de Equipos y Dispositivos Médicos en Cuba, está actualizado con las tendencias

internacionales y en especial los recomendados por el grupo global de tareas armonizadas (*Global Harmonization Task Force*, siglas en Ingles GHTF), grupo de trabajo (SG2).⁴⁻⁸

Con la aprobación en mayo de 2005 del documento GHTF/SG2/N38R15:2005 “Programa de Intercambio de Información entre Autoridades Nacionales Competentes NCAR” y teniendo en cuenta que la ARN cubana (ARN, en lo adelante) cumplía con los prerequisites señalados en este documento, se procedió a realizar la solicitud de inclusión de Cuba al Comité de Dirección GHTF como participante pleno, demostrando al GHTF que contábamos con los requisitos para participar en el intercambio.

El “Programa de Entrenamiento para la incorporación de Cuba al NCAR” se realizó en abril 2008 por el Ing. Mark Segstro–Health Canadá y Secretario del NCAR, que culminó con el “Curso Internacional para la incorporación de Cuba al Programa de Intercambio Global de Eventos Adversos”.

En septiembre de 2008 se recibe la notificación acerca de la incorporación de Cuba como el país 26 del mundo y el primero de América Latina al intercambio global de reportes NCAR y en junio 2008 comienza a participar en este programa de intercambio de información. Como parte de nuestro análisis se añade la especialidad médica en el modelo de reportes de eventos adversos NCAR.

La vigilancia y el control del riesgo para los equipos y dispositivos médicos se encuentran en el ámbito de la regulación y forma parte de la misión de la ARN, con el objetivo fundamental de no permitir el uso de equipos y dispositivos médicos fraudulentos, defectuosos e inseguros y vigilar su calidad, los eventos no deseables, la falta de eficacia y su efectividad. Estas acciones se realizan mediante el desarrollo de redes de información y programas de notificación/reportes de eventos adversos asociados a la tecnología durante el uso clínico por parte de los usuarios y los fabricantes, importadores en el Sistema Nacional de Salud (SNS) y además, con el seguimiento y recolección sistemática, análisis e interpretación de los datos en el proceso de descripción y monitoreo de un evento de salud asociado a los equipos y dispositivos médicos. Esta acción complementa el valor de la evaluación premercado, cuando se intenta generalizar el uso del equipo en la práctica clínica, por lo que es necesario que posterior a la comercialización se requiera una intervención por parte de la ARN en el control sanitario y el suministro de información sobre los riesgos asociados a dicha tecnología.

Por consiguiente, los datos de la vigilancia se utilizan tanto para determinar la necesidad de acción en salud como para evaluar la efectividad de los

programas, en nuestro caso el programa regulador de equipos y dispositivos médicos.

Como antecedentes señalamos que el Estado Cubano a través del Ministerio de Salud Pública (Minsap) crea en enero de 1992 el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM), posteriormente en junio del 2011 se fusiona y se conforma el Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), que cuenta con un área de inspección y vigilancia para equipos y dispositivos médicos.

La Base Técnica-Legal de Equipos Médicos está avalada por el Reglamento para la Evaluación y el Control Estatal de Equipos Médicos,⁹⁻¹¹ documento rector actualizado y aprobado el 22 de diciembre de 2008. Desde el inicio de este Reglamento, en su capítulo I “Generalidades”, artículos 3f, 16, 18j, 19i, 22e, se establecen requisitos para la actividad de vigilancia y el capítulo VII dedicado específicamente a las obligaciones, para los fabricantes, suministradores e instituciones de salud, en su cumplimiento. Existen las regulaciones complementarias para el reporte de eventos adversos REM y RFAB, así como, la Resolución Ministerial No. 218,¹⁰ que establece la creación del Comité de Seguridad de Equipos Médicos (CSEM) en las instituciones de salud, según tipo de unidad asistencial.

El objetivo del estudio radica en presentar la experiencia del trabajo de Cuba en el programa de intercambio NCAR, como miembro participante pleno.

MÉTODOS

Investigación descriptiva-retrospectiva. El universo estuvo constituido por la totalidad de reportes NCAR recibidos de las diferentes autoridades reguladoras que pertenecen al programa de reportes, durante el período comprendido entre junio de 2008 hasta septiembre de 2015.

La información se procesó de forma computarizada y se utilizó como medida de resumen las frecuencias absolutas y el porcentaje.

Para el análisis de los resultados se evaluaron los reportes recibidos por años y las siguientes variables establecidas en el modelo NCAR oficial, en los reportes REM y RFAB:

- Elementos de confidencialidad.
- Tipo de equipo.
- Clase de riesgo.
- Especialidad médica.
- Acciones tomadas por el NCAR: Ej. Acciones Correctivas de Seguridad de Campo (FSCA, siglas en ingles), revocamientos (Recall, siglas en ingles).

Es de señalar que aunque en el modelo de reporte NCAR no está considerado la especialidad médica, en Cuba se incluyó esta variable y se incorporó al análisis estadístico.

El tratamiento de la información procesada con los reportes provenientes de esta fuente de información en la ARN cubana se describe a continuación:

Análisis, procesamiento y tratamiento de los reportes NCAR

El 100 % de los reportes NCAR recibidos se analizan, procesan y asientan en el registro de reportes de eventos, fallos o problemas y se le asigna un número consecutivo para su posterior identificación. Este registro contiene todos los datos del equipo: fecha de recibido, nombre del equipo, fuente de información, marca, modelo, número de serie/lote, fabricante y país, suministrador y país, especialidad, imagen, clase riesgo del equipo, fecha y tipo de salida, entre otras.

Se crea un expediente único para cada reporte que coincide con el número de registro consecutivo correspondiente y contiene: el reporte con el modelo NCAR (destinado por la sección de vigilancia para recoger la información de esta fuente), copia de la documentación recopilada en la búsqueda bibliográfica, entre otras evidencias relacionadas con cada equipo.

Cuando el equipo reportado se encuentra introducido en el SNS cubano se procede a consultar con expertos de los centros de referencia seleccionados por la ARN para la actividad de vigilancia, se incorpora esta evidencia al expediente de los equipos y dispositivos médicos y se realiza la vigilancia activa utilizándose como herramienta para la posterior toma de decisiones.

Se procede a la introducción en la base de datos de los reportes donde coincide el número de registro con el número de expediente correspondiente. Las

variables que incluyen se corresponden con las exigidas en los modelos de reportes REM, RFAB y NCAR respectivamente.

Análisis estadístico

El análisis de las variables se procesó utilizando las frecuencias absolutas y el porcentaje. El procesamiento de los datos recibidos se realiza anualmente según las variables establecidas en los reportes REM, RFAB y NCAR: fuentes de información, causas, consecuencias, tipo de equipo, clase de riesgo, especialidad médica, reportabilidad, entre otras.

Vigilancia activa con los reportes NCAR

Los reportes NCAR de equipos y dispositivos o sus similares introducidos en el SNS, se seleccionaron y sometieron a acciones de vigilancia activa.

RESULTADOS

En el periodo evaluado se procesaron y recibieron en Cuba 1 639 reportes procedentes del programa de intercambio NCAR.

En el período estudiado la reportabilidad (cantidad de reportes analizados) entre el 2010 y el 2013 mantuvo un ligero incremento (Fig. 1).

La confidencialidad del reporte en el período analizado se comportó de la siguiente manera: de los 1 639 reportes recibidos, el 25,7 % fueron estrictamente confidenciales, el 72,8 % no confidenciales y en el 1,5 % no se especificó la confidencialidad del reporte.

Según tipos de equipos (Fig. 2), la mayor incidencia correspondió a los dispositivos de diagnóstico *in vitro* (IVD) con el 31,1 % y no activo con el 30,5 %. El 24,1% se correspondió con equipos activos y 13,6 % con los implantables. El 0,73 % para los activos implantables.

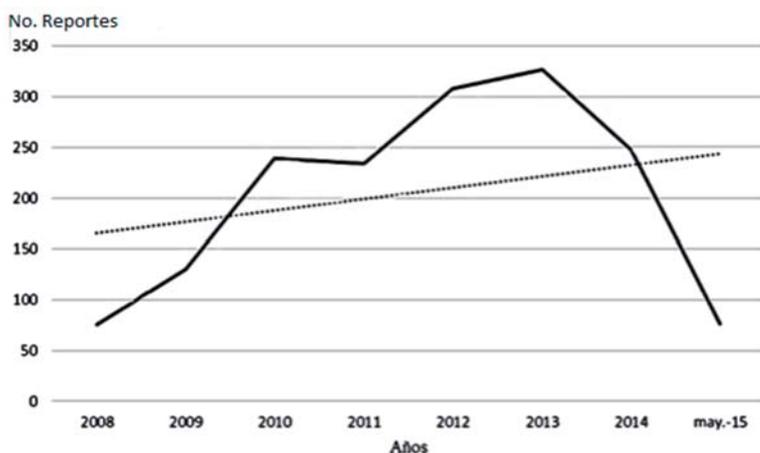
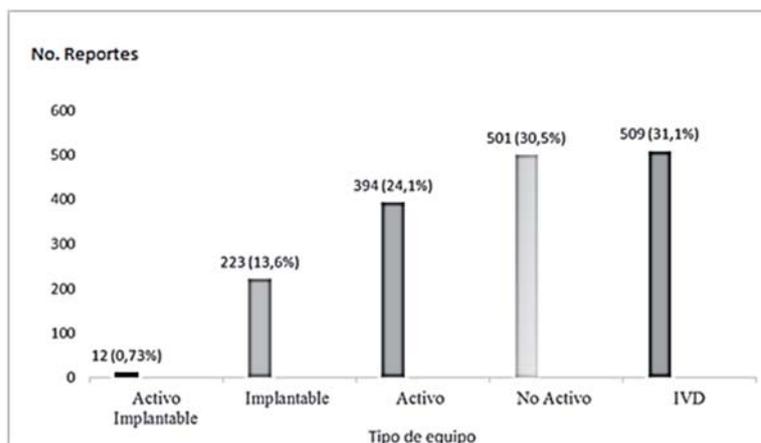


Fig. 1. Reportes NCAR recibidos por años. Período desde junio de 2008 hasta mayo de 2015.



IVD: dispositivos de diagnóstico *in vitro*.

Fig. 2. Tipo de equipo. Período desde 2008 hasta mayo de 2015.

Tabla. Comparación de los Reportes NCAR y del SNS por especialidades médicas. Junio de 2008 a septiembre de 2015

Especialidad	No. Reportes			
	NCAR	%	SNS Cuba	%
Laboratorio y otros diagnósticos	509	31,1	6	3,0
Ortopedia	260	15,9	10	4,9
Cirugía	184	11,2	27	13,2
Cardiología	146	8,9	31	15,2
Terapia	88	5,4	1	0,5
Anestesia	86	5,2	1	0,5
Física medica	74	4,6	-	-
Enfermería	59	3,6	14	6,9
Radiología	55	3,3	4	2,0
Oftalmología	31	1,9	23	11,2
Hospital general	28	1,7	8	4,0
Estomatología	25	1,5	17	8,3
Nefrología	15	1,0	29	14,2
Gastroenterología	14	0,9	-	--
Neurología	13	0,8	-	-
Neonatología	13	0,8	16	7,8
Urología	10	0,6	2	1,0
Banco de Sangre	10	0,6	11	5,3
Anatomía Patológica	7	0,4	1	0,5
Gineco/Obstetricia	6	0,3	1	0,5
Rehabilitación	6	0,3	1	0,5
Oncología	2	0,1	1	0,5
Total	1 639	100,0	204	100,0

Fuente: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

En relación con la clase riesgo del equipo, de los 1 639 reportes recibidos, el 31,1 % correspondieron a dispositivos de diagnóstico *in vitro*; el 25,5 % como clase IIb (riesgo moderado-alto); el 16,3 % como

clase IIa (riesgo bajo moderado); 15,7 % como clase I (riesgo bajo) y el 9,6 % como clase III (alto riesgo).

La comparación de los reportes NCAR y del SNS por especialidades médicas registra que los servicios médicos (NCAR) de mayor incidencia se correspondieron con los laboratorios con el 31,1 % de los reportes, seguido de ortopedia, cirugía y cardiología con 15,9; 11,2 y 8,9 % respectivamente (tabla).

En Cuba el comportamiento en relación con la especialidad médica fue diferente, la mayor incidencia ocurrió en los servicios de cardiología con el 15,2 % seguido de nefrología con el 14,2 %, cirugía 13,2 % y oftalmología 11,2 %.

Encontramos que solo 228 (13,9 %) reportes correspondieron a fabricantes y equipos o sus similares utilizados en Cuba. Las acciones tomadas por el NCAR en estos 228 reportes fueron: el 89,9 % a Acciones Correctivas de Seguridad de Campo (ACSC, siglas en inglés FSCA), es de destacar que de ellas el 36 % constituyeron revocamientos (siglas en inglés Recall); otras acciones el 8,4 %; ninguna acción tomada 1,7 %, las acciones tomadas por Cuba a partir del análisis realizado con estos reportes fueron las mismas que están implementadas en el sistema de vigilancia: informes de seguridad, alertas de seguridad, cartas y revocamientos de equipos y dispositivos médicos cuando proceda.

DISCUSIÓN

En cuanto a la reportabilidad de los NCAR se señala que a partir de los años 2009 hasta el 2014 hubo una tendencia al incremento de los reportes y la media obtenida se correspondió con 248 reportes/año. Contar con una información procedente de este grupo internacional nos ha permitido el fortalecimiento de la base de datos, así como obtener experiencias en relación con el sistema de vigilancia de equipos y dispositivos médicos y de esta forma cumplir el objetivo de la vigilancia de contribuir a proteger la salud de los pacientes, usuarios y otros.

El comportamiento de la confidencialidad del reporte NCAR y la evidencia científica válida obtenida en el procesamiento de la información recopilada, permitió identificar y evaluar el riesgo de estos equipos o sus similares utilizados en las instituciones de salud.

Identificar los tipos de equipos nos permitió valorar el comportamiento en Cuba y tomar las acciones necesarias.

Conocer la clase riesgo de los equipos reportados por el NCAR nos ha permitido contar con una fuente de información indiscutible para ampliar el monitoreo de los equipos utilizados en el SNS y reducir la probabilidad de ocurrencia de eventos adversos.

Aunque en el modelo de reporte NCAR^{5,8} no está considerado la especialidad médica, por ser de nuestro interés en Cuba, se incluyó esta variable y se incorporó a este análisis, el comportamiento obtenido fue diferente respecto al resultado del programa de intercambio NCAR (tabla) y responde a que en este periodo se desarrollaron proyectos de investigación en la red de cardiología y nefrología, con la implementación del programa de reportes de eventos adversos en estas especialidades, así como acciones de vigilancia activa y proactiva que permitieron detectar la incidencias de eventos y problemas asociados al uso de equipos utilizados en estas especialidades médicas y la evaluación de riesgo asociada al uso de los equipos con la determinación de acciones preventivas y correctivas cuando correspondieron.

Teniendo en cuenta el resultado de las acciones procedentes del programa y los reportes correspondientes a fabricantes y equipos o sus similares utilizados en Cuba, se fortalecieron las acciones del sistema de vigilancia en la transmisión de información a los diferentes actores del programa regulador cubano, herramienta útil que permite mejoras en la seguridad, calidad, efectividad y uso apropiados de los equipos médicos.

Este Programa de Intercambio se integró al Sistema de Vigilancia de Equipos y Dispositivos Médicos en Cuba como una fuente importante de información, sin embargo, a pesar de existir un gran volumen de reportes, no son representativos de lo que en realidad sucede, sus limitaciones están relacionadas con la reportabilidad de los eventos adversos, debido a que los países analizan la problemática existente, cumplen con el aspecto de la confidencialidad y solo incorporan la información en dependencia del sistema de vigilancia establecido por cada autoridad, problema que ha sido discutido en reiteradas oportunidades.

Finalmente concluimos que el Programa de Intercambio de información entre las Autoridades Nacionales Competentes proporciona experiencias en relación con el sistema de vigilancia, que han sido aplicadas en el Sistema de Salud. El Programa permite evaluar el uso de los equipos médicos y contribuye a una mejor

seguridad en la utilización de los dispositivos. La ARN cuenta con un instrumento para conocer eventos imprevistos que constituyen una amenaza para la salud pública y puede considerar tendencias en relación con el aumento de probabilidad de ocurrencia de un determinado problema, así como, disponer de acceso rápido a la información relacionada con la seguridad y el conocimiento acerca de las acciones tomadas en cada reporte recibido. El Programa contribuye a fortalecer la base de datos, ayuda a evaluar el riesgo de estos equipos o sus similares utilizados en las instituciones de salud y es un elemento de consulta para el proceso de evaluación de la conformidad y el registro sanitario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Regulación ER-10 Requisitos para el reporte usuario de eventos adversos. La Habana: CCEEM; 2011.
2. Regulación ER-14 Reporte de eventos adversos por el fabricante y suministrador. La Habana: CCEEM; 2012.
3. ISO14971:2007. Productos Sanitarios. Aplicación de la gestión de riesgos a los productos sanitarios. Ginebra: Calidad; 2007.
4. GHTF/SG2/N38R15. Application Requirements for Participation in the GHTF National Competent Authority Report Exchange Program. Final Document. May 20, 2005. Global Harmonization Task Force: Representantes de autoridades reguladoras; 2005.
5. GHTF/SG2/N9R11. 2003 Global Medical Devices Competent Authority Report. Final Document. Harmonization Task Force: Representantes de autoridades reguladoras; 2003.
6. GHTF/SG2/N20R10. Medical Devices: Post Market Surveillance: National Competent Authority Report Exchange Criteria. Final Document. 21 May. Harmonization Task Force: Representantes de autoridades reguladoras; 2002.
7. GHTF/SG2/N21R8:1999 Adverse Event Reporting Guidance for the Medical Device Manufacturer or its Authorized Representative. Final Document. June 29. Harmonization Task Force: Representantes de autoridades reguladoras; 1999.
8. GHTF/SG2/N79R8:2006 Medical Devices: Post Market Surveillance: National Competent Authority Report Exchange Criteria and Report Form. Final Document. 27 June. Harmonization Task Force: Representantes de autoridades reguladoras; 2006.
9. Asamblea Nacional del Poder Popular. Resolución Minsap No. 184/2008. Reglamento para la Evaluación y el Control Estatal de Equipos Médicos. Gaceta Oficial de la República de Cuba. La Habana, edición ordinaria No. 64, 22 de diciembre de 2008.
10. Asamblea Nacional del Poder Popular. Resolución Ministerial No. 218, del 2000. Creación del Comité de Seguridad de Equipos Médicos (CSEM) en las instituciones de salud. La Habana: Minsap; 2000.
11. Magraner Hernández J, Herrero Fernández-Mayor M, Calderín Calero N. Manual de Vigilancia de Equipos Médicos. La Habana: CCEEM; 2009.

Magda Herrero Fernández-Mayor: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba.
E-mail: magda@cecmed.cu

Recibido: 27 de febrero de 2016.

Aceptado: 23 de abril de 2016.

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

CARACTERIZACIÓN LOS ACEITES DE SEMILLAS DE MORINGA OLEÍFERA DE VARIEDADES NATURALIZADAS EN CUBA

Characterization of *Moringa oleifera* seed oil from varieties naturalized in Cuba

Diana Gómez Mitjans, Vicenta Pita-Bravo² y Beatriz Zumalacárregui-de Cárdenas³

RESUMEN

Introducción: La *Moringa oleifera* es una planta que se utiliza como materia prima en diferentes procesos productivos. Las semillas de este árbol contienen aceites con importantes propiedades nutritivas y medicinales.

Objetivo: caracterizar el aceite extraído de las semillas de *Moringa oleifera* variedades Supergenious, Plain y Nicaragua, cultivadas en Cuba.

Métodos: Se empleó un diseño experimental multinivel factorial (2^k) considerando como factores el tipo de disolvente, el tiempo de extracción y el tamaño de las partículas. Los aceites se obtuvieron a través de extracción sólido-líquido por el método de Soxhlet, se caracterizaron por métodos fisicoquímicos y sus ácidos grasos se determinaron y cuantificaron por cromatografía capilar gaseosa. Las estructuras se corroboraron a través de cromatografía capilar gaseosa acoplada a espectrometría de masa.

Resultados: Las mejores corridas fueron las de las semillas con tamaño de partículas mayores a 1 mm. Se obtuvieron porcentajes de extracción entre 39,8 y 45,04. El ácido oleico fue el componente mayoritario en las tres variedades con concentraciones que oscilaron entre 64,30 y 65,14 %.

Conclusiones: Los aceites de las semillas de las variedades de *Moringa oleifera* naturalizadas en Cuba tienen altas potencialidades debido fundamentalmente a sus composiciones en ácidos grasos. La divulgación de los resultados potenciará la comercialización de las semillas y el aprovechamiento de los aceites que se extrae de ellas en la industria biofarmacéutica y alimenticia cubana.

Palabras clave: *Moringa oleifera*, extracción sólido-líquido, análisis fisicoquímico, cromatografía gaseosa, cromatografía gas-masa.

ABSTRACT

Introduction: *Moringa oleifera* is a plant that is used as raw material in different production processes. The seeds of this tree contain oils with important nutritional and medicinal properties.

Objective: To characterize the oil extracted from the seeds of *Moringa oleifera* varieties Supergenious, Plain and Nicaragua, grown in Cuba.

Methods: A multilevel and factorial experimental design (2^k) was used taking into consideration the type of solvent, the time extraction and the particle size. The oils were obtained by solid-liquid extraction by Soxhlet method and were characterized by physicochemical methods; the fatty acids were identified and quantified by capillary gas chromatography. The structures were confirmed by capillary gas chromatography-mass spectrometry.

Results: The best runs came from the seeds whose particles had a size greater than 1 mm. The percentages of extraction obtained were between 39.8 and 45.04. The major component in the three varieties was oleic acid with concentrations ranging from 64.30 and 65.14 %.

Conclusions: The oils from seeds of *Moringa oleifera* varieties naturalized in Cuba have high potential mainly due to their fatty acid compositions. The dissemination of the results would enhance the marketing of seeds and harness the use of their oils in the Cuban biopharmaceutical and food industry.

Keywords: *Moringa oleifera*, solid-liquid extraction, physicochemical analysis, gas chromatography, gas chromatography-mass.

INTRODUCCIÓN

La *Moringa oleifera* es la especie más conocida de 13 que existen del género Moringácea. Desde hace siglos, en regiones de Asia y África se han utilizado las semillas y hojas como alimento en personas desnutridas, en la prevención de la ceguera, como purificador de aguas y mieles, acelerador y multiplicador en la

producción de cultivos tradicionales por medio del extracto de sus hojas que contienen zeatina, hormona del crecimiento entre otras, las cuales además junto con los tallos presentan inigualables propiedades para la producción de bioetanol, y sus semillas son productoras de aceite comestible.¹⁻³

Los aceites extraídos de las diferentes variedades de las semillas de *Moringa oleifera* son de color amarillo

intenso poco viscoso y se han empleados en preparaciones y bálsamos para la piel. Actualmente su uso se ha extendido con éxito ya que su estructura ofrece una enorme cantidad de ácidos grasos, tocoferoles y Vitamina E, complementos eficaces para combatir la hipercolesterolemia. El contenido de ácido oleico de 68,9 % indica que los extractos de esta planta, tienen el mismo nivel de calidad que los de oliva, por lo que podrían tener similar valor de mercado.^{1,4,5}

El ácido oleico presente en el aceite de la moringa, es más resistente a la oxidación que el linoleico, por eso, la adición de este a otros aceites permite obtener mezclas con propiedades mejoradas para el uso culinario sin que se afecten las propiedades nutricionales.^{3,6-8}

El aceite de Moringa conocido como aceite de Ben o de Behen en Madagascar, se emplea para calmar y suavizar la piel de los bebés. Algunas empresas cosméticas incluyen este activo en la formulación de leches y tónicos limpiadores que demandan una acción purificante o desintoxicante.³

Los extractos de semillas de Moringa *oleífera* pueden ser usados además, en terapias antioxidantes para disminuir la genotoxicidad del arsénico y otros metales pesados, cuyos mecanismos de acción carcinogénica están relacionados con especies reactivas de oxígeno. En la industria farmacéutica el aceite es utilizado como materia prima, vehículo de principios activos, además como emoliente y saborizante; su consumo se ha incrementado paulatinamente y su aceptación se refleja a través del ascenso en las exportaciones hacia Europa como lubricantes de maquinaria y en la cosmética.¹

Los resultados derivados de la química y la farmacología asociadas a sus atributos terapéuticos, continúan siendo recientes y en desarrollo. Aunque muchos de sus beneficios han sido comprobados mediante rigurosas investigaciones en modernos laboratorios, no existen caracterizaciones comparativas que permitan identificar y profundizar en las estructuras de los diferentes aceites de las variedades de la planta y determinar algunos posibles factores que incidan en el rendimiento de extracción.⁷⁻¹⁰

Este trabajo de investigación consistió en caracterizar el aceite extraído de las semillas de Moringa *oleífera* variedades Supergenious, Plain y Nicaragua, de origen cubano Cuba.

MÉTODOS

Las semillas de Moringa *oleífera* empleadas en el estudio, pertenecen a las variedades Plain, Supergenious y Nicaragua cultivadas en el Centro Internacional de Salud "Las Praderas", La Habana, Cuba. El diseño experimental propuesto fue de multinivel factorial, donde $k=3$, teniendo en cuenta tres factores a dos niveles.

Los factores considerados fueron el tipo de disolvente, tiempo de extracción y el tamaño de partícula. Los niveles de estudios para el tiempo de extracción son de 4 y 6 horas. Los disolventes a utilizar son el hexano y el etanol y los niveles relacionados con el tamaño de partícula son mayor de un mm y mayor que 0,315 –menor que un mm obteniéndose dos tamaños de partículas diferentes. En todos los casos la variable dependiente será el porcentaje de extracción de aceite. Para todas las corridas experimentales se realiza una réplica y este procedimiento se realiza para cada especie de semilla a analizar.¹⁰

El análisis se realizó a través del programa auxiliar estadístico Statgraphics Centurión, versión XV.

Los parámetros de calidad como índices de refracción, saponificación, acidez, densidad y ph, de los aceites correspondientes a las mejores condiciones de extracción se analizaron a partir métodos físico-químicos.

La determinación de los aceites individuales ($n=3$ por lote) se realizó por cromatografía de gases (CG) con un equipo 7890A acoplado a sistema de cómputo, con detector FID (Agilent, EE. UU.). Se empleó el nitrógeno como gas portador.

Los ácidos grasos totales se determinaron como ésteres metílicos por el método del *Institute for Nutraceutical Advancement* (INA) de los EE. UU. con ligeras modificaciones.¹⁰ Se empleó ácido tridecanoico como patrón interno (10 mg por muestra). Para los análisis se utilizó una columna BP 21 (30 m \times 0,25 mm \times 0,25 μ m) en las condiciones siguientes: la corrida cromatográfica se realizó durante 30 min y comenzó con una temperatura de 70 °C que fue aumentando a razón de 10 °C por minuto hasta 200 °C. Transcurrido cinco minutos, se incrementó la temperatura hasta 220 °C de la misma manera (10 °C por minuto) que se mantuvo 30 minutos. Las temperaturas del detector y el inyector fueron 250 y 260 °C, respectivamente. El flujo del gas portador fue 5,4 mL/min y el volumen de inyección de cada muestra fue 0,1 μ L. Los análisis se realizaron por triplicado con ácidos grasos (AG) como referencia (Supelco37 components FAME mixture Catalog No: 47885-U y Lipid standard Catalog No189-4, 189-6, Sigma, EE. UU.). Las identificaciones se realizaron por comparación con las retenciones relativas de referencias de AG comerciales, y las estructuras fueron corroboradas por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masa (CG-MS), según trabajos previos con aceites de otras especies.¹⁰

RESULTADOS

Los aceites correspondientes a las mejores condiciones de extracción se caracterizaron fisicoquimi-

camente, a través de algunos parámetros de calidad y la existencia de diferencias en estas propiedades entre variedades. El resultado de las determinaciones se muestra en la tabla 1.

A partir del análisis por CG se determinó la composición de los aceites extraídos de las diferentes variedades (tabla 2).

Los resultados expuestos en la tabla 3 permiten establecer que por cada 10 g de semilla se obtuvieron aproximadamente 4,059 g de aceite.

Tabla 1. Parámetros de calidad de los aceites de semillas según la variedad y condiciones de operación

Propiedades	Supergenius	Plain	Nicaragua
Tiempo de extracción	6(h)	6(h)	6(h)
Disolvente	hexano	hexano	hexano
Tamaño de partículas	triturada	triturada	molida
Extracción de aceite (%)	39,82	43,91	45,04
Índice de acidez (mg de HCl/g de aceite)	1,403	1,401	1,402
Índice de saponificación (mg de KOH/g de aceite)	170,59	181,47	161,68
Índice de refracción	1,461	1,462	1,458
pH	4,71	5,38	5,29
Densidad (g/cm ³)	0,885	0,878	0,859

Tabla 2. Composición porcentual de ácidos grasos en los aceites de *Moringa oleifera* determinada por cromatografía gaseosa

Ácidos Grasos	Plain	Supergenius	Nicaragua
C14:0 (mirístico)	0,11	0,07	0,08
C16:0 (palmítico)	7,66	5,00	5,31
C16:1 (palmitoleico)	1,56	1,12	1,14
C18:0 (esteárico)	7,06	4,60	4,68
C18:1 (oleico)	65,38	64,30	65,14
C18:2 (linoleico)	2,12	4,91	4,73
C18:3 (linolénico)	0,47	0,58	0,49
C20:0 (araquídico)	4,53	3,21	3,09
C20:1 (gondoico)	3,25	2,24	2,19
C22:0 (behénico)	-	6,31	6,06
C24:0 (lignocérico)	0,89	0,99	0,91

Tabla 3. Composición de ácidos grasos por unidad de semilla

Contenido aproximado por semilla	Masa (mg)	Contenido en %
Ácido linolénico (complejo omega 3)	0,52	0,58
Ácido linoleico (complejo omega 6)	4,51	5,0
Ácido oleico (complejo omega 9)	58,63	65,0
Otro ácidos grasos	26,53	29,42

DISCUSIÓN

Los porcentajes de extracción obtenidos mostraron valores entre 18,04 - 45,04 % en las tres variedades de análisis y se alcanzaron mejores resultados con hexano como disolvente. Esto correspondió con lo expuesto por Marrero,¹⁰ que plantean que el disolvente generalmente empleado para semillas oleaginosas es el hexano, debido a la presencia de enlaces apolares en los aceites que coinciden con la polaridad de este disolvente. Una mayor solubilidad influye en un incremento de la concentración del aceite en el licor lixiviado y mayor rendimiento en la extracción, lo cual no se logra con el etanol.

Las mejores alternativas de extracción se obtuvieron con las semillas de mayor diámetro (≥ 1 mm). Este resultado demostró que a pesar de verse favorecido el proceso de transferencia a medida en que disminuye el tamaño de partícula, para aquellas con diámetro entre 0,315 y 1 mm ocurre una compactación que entorpece la extracción.

Los valores obtenidos de densidad estuvieron en el intervalo entre 0,859- 0,885 g/m³, similares a los publicados en la literatura.^{1,10} En el caso del índice de refracción, el comportamiento fue similar, se obtuvieron valores de 1,458; 1,461; 1,462, semejantes a los que encuentran otros autores de 1,4703.^{1,3,10}

El valor obtenido de pH entre 4,7-5,38 muestra aceites con ligeras características ácidas, muy parecidas a variedades de otras regiones.¹⁰

Los contenidos de aceites determinados se encuentran entre 39,8-45,04 %, superiores a los registrados por investigadores para especies naturalizadas en Cuba, como Marrero,¹⁰ que alcanza el 26,5 %, valor que se encuentra en el límite inferior de los rendimientos. Abdulkarim,⁷ publica valores entre 25-43 %. Estos resultados son satisfactorios teniendo en cuenta que en especies de otras regiones se han alcanzado valores de 35,26-40,39 %. Otros autores informan que la diferencia entre especies de distintos países se debe fundamentalmente a las características del medio ambiente y a las condiciones geológicas de las regiones.¹⁰ Por otra parte, Lalas y Tsaknis,¹¹ afirman que la gran variación en la temperatura estacional junto con la textura específica del suelo, también son factores responsables de la diferencia entre los contenidos de aceites. Otros estudios realizados en Pakistán, buscan estas diferencias en

aceites provenientes de una región desértica, 34,66 % y otra favorecida por las precipitaciones, 40,39 %.¹⁰ Estos investigadores obtuvieron porcentajes inferiores a los registrados en la literatura en países como India, 38,30 %, aunque comparables con los de Kenia 35,7 %.¹⁰ Los porcentajes de aceites en las muestras de moringa analizadas, superan a las de algodón (15,0-24,0 %) y soja (17,0 a 21,0 %) y pueden ser comparables con la de cártamo (25,0-40,0 %), y la mostaza (24,0-40,0 %) cultivadas actualmente en regiones de los Estados Unidos, Brasil, China y algunos otros países de Asia y Europa.¹⁰

La composición de los ácidos grasos aquí obtenidos resultaron similares a los publicados por otros autores.¹⁰ La variación que se aprecia puede deberse a las diferencias en especies, genética de la planta, su cultivo, clima, suelo, región, estado de maduración de los frutos, época de colecta y análisis.

Con el objetivo de corroborar las composiciones determinadas, los aceites correspondientes a las diferentes variedades se analizaron por CG-MS. Se identificó un cromatograma similar al obtenido por CG y se demostró la presencia de C18:3, perteneciente al grupo omega 3 (Ω 3); C18:2, grupo omega 6 (Ω 6) y C18:1, omega 9 (Ω 9) en las estructuras de los aceites moringa de las variedades analizadas, le confiere valor nutricional y calidad como suplemento.³

Durante el desarrollo de esta investigación el suministro de semillas frescas y las dificultades durante la adquisición de patrones para las correspondientes corridas cromatográficas constituyeron las principales limitantes durante la etapa experimental.

Las potencialidades de los aceites de las semillas de las variedades Plain, Nicaragua y Supergenius de Moringa *oleifera* naturalizadas en Cuba son evidentes, debido fundamentalmente a sus composiciones de ácidos grasos correspondientes a los complejos Ω -3, Ω -6 y Ω -9. Divulgar los resultados del estudio en las entidades relacionadas haría posible la comercialización de las semillas y el aceite que se extrae de ellas como suministro para la industria biofarmacéutica a través de las cooperativas vinculadas al proyecto nacional "Uso Integral de la Moringa".

Se recomienda continuar las investigaciones sobre los extractos de semillas de variedades de Moringa

oleifera cubanas para promover su empleo en sectores importantes del país como la cosmética, medicina y la alimentación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfaro NC. Rendimiento y Uso Potencial de Paraíso Blanco, Moringa oleifera Lam en la Producción de Alimentos de Alto Valor Nutritivo para su Utilización en Comunidades de Alta Vulnerabilidad Alimentario-nutricional de Guatemala. Guatemala: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYT), Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP); 2008 [citado 15 May 2016]. Disponible en: <http://glifos.concyt.gob.gt/digital/fodecyt/fodecyt%202006.26.pdf>
2. Arnal JM, García Fayos B, Saurí A, Verdú G. Study of Moringa oleifera Oil Extraction and Its Influence in Primary Coagulant Activity for Drinking Water Treatment. Valencia, España: Universidad Politécnica; 2010.
3. Egan HR, Kirk S, Sawyer R. Composición y Análisis de Alimentos. Octava Reimpresión. México, D: F.: Compañía Editorial Continental S.A.; 2006.
4. Folkard G, Sutherland J. Moringa oleifera, un árbol con enormes potencialidades. Agroforest today. 1996;8(3):5-8.
5. García A, Kathya R, Martínez M, Rodríguez I. Evaluación de los usos potenciales del Teberinto (Moringa oleifera) como generador de materia prima para la Industria Química. Universidad de El Salvador: Universidad Press; 2013.
6. Muñoz R, Rodríguez S. (2005), Empleo de un Producto Coagulante Natural para Clarificar Agua. Rev CENIC Ciencias Quím. 2005;36 (Especial):10-5.
7. Abdulkarim S, Long K, Lai O, Muhammad S, Ghazali H. Some physico-chemical properties of Moringa *oleifera* seed oil extracted using solvent and aqueous enzymatic methods. Food Chem. 2005;93(2):253-63.
8. Sánchez N. Marango: Cultivo y utilización en la alimentación animal, Guía técnica N° 5. Nicaragua: Universidad Nacional Agraria; 2004.
9. González M, Ramírez D, Jacobo O. Antecedentes y situación reguladora de la medicina herbaria en Cuba. Bol Latinoam Caribe Plantas Med Aromát. 2007;6(4):118-24.
10. Marrero D. Composición de ácidos grasos del aceite de las semillas de Moringa oleifera que crece en La Habana, Cuba. Rev Cubana Plant Med. 2014;19(2):197-204.
11. L alas P, Tsaknis J. Extraction and identification of natural antioxidants from the seeds of moringa oleifera variety of Malawi. J Am Oil Chem Soc; 2002;79:677-83.

Diana Gómez Mitjans. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. E-mail: dgmitjams@cecmec.edu

Recibido: 22 de abril de 2016.

Aceptado: 16 de mayo de 2016.

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

ENFOQUE REGULADOR DE LA HOMEOPATÍA EN CUBA**Regulatory approach of homeopathy in Cuba***Diadelis Ramirez, Niovis Ceballos,¹ Carmen Beatriz de la Cruz,¹ Olga Lidia Jacobo,¹ Antonio Cantero¹ y Magalys Carrero²*

La Medicina Natural y Tradicional (MNT) ha sido un recurso de enorme importancia desde el punto de vista cultural de cada región como herramienta de atención primaria en salud.^{1,2}

Dado el uso incrementado de la medicina tradicional en Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), como parte de sus funciones y atendiendo a la estrategia de la MNT del Ministerio de Salud Pública (Minsap) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), le corresponde fortalecer las políticas de calidad, seguridad, utilización adecuada y eficacia de la MNT mediante la reglamentación y las buenas prácticas de manufactura.^{3,4}

La Resolución 381/2015 del Minsap, la cual deroga la resolución 261/2009, reconoce: “a la MNT como especialidad médica, integradora y holística de los problemas de salud, emplea métodos para la promoción de salud, prevención de enfermedades, su diagnóstico, tratamiento y rehabilitación a partir de los sistemas médicos tradicionales y otras modalidades terapéuticas que se integran entre sí y con los tratamientos convencionales de la Medicina Occidental Moderna”.⁵

Esta resolución aprueba las siguientes modalidades terapéuticas:

1. Acupuntura.
2. Terapia floral.
3. Fitoterapia.
4. Homeopatía.
5. Orientación nutricional naturista.
6. Ozonoterapia.
7. Ejercicios terapéuticos tradicionales.
8. Apiterapia.
9. Hidrología médica.
10. Heliotaloterapia.

El CECMED, Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba, al igual que otras agencias reguladoras de alto prestigio, como la agencia de Estados Unidos, (FDA), la de Europa (EMA), entre otras,^{6,7} ha emitido disposiciones reguladoras relacionadas con la MNT. De las modalidades aprobadas por el Minsap, el CECMED ha emitido regulaciones sobre Fitoterapia y Homeopatía.^{8,9}

Teniendo en cuenta el reconocimiento de la homeopatía como modalidad de la MNT aprobada por el Minsap, en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba aparecen incluidos 124 productos naturales y de ellos 21 son productos homeopáticos.¹⁰

La homeopatía es un “método terapéutico que aplica clínicamente al fenómeno de similitud y utiliza las sustancias medicamentosas en dosis débiles o infinitesimales”. Estos medicamentos se seleccionan de forma individual para el enfermo en función de la ley de similitud, enunciada por el Dr. Samuel Hahnemann, fundador de la Homeopatía, a finales del siglo XVIII. La ley de similitud o ley de los semejantes dice que una sustancia capaz de producir una serie de síntomas en una persona sana es también capaz de curar síntomas semejantes en una persona enferma, administrando esa sustancia en dosis mínimas. Los medicamentos homeopáticos están indicados para tratar cualquier enfermedad ya sea aguda o crónica, en cualquier época de la vida, y pueden utilizarse como tratamiento exclusivo o puede darse junto con otras terapias.¹¹

Acorde con datos ofrecidos por la OMS, la homeopatía es el segundo sistema sanitario más utilizado en el mundo y se practica en 66 países.¹²

Los medicamentos para uso Homeopático se preparan a partir de productos de origen vegetal, animal o de productos químicos (minerales u orgánicos). Se

¹ Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

² Departamento de Medicina Natural y Tradicional. Minsap.

parte de tinturas madres para los productos solubles en agua o alcohol y de trituraciones para aquellos productos que no son solubles en agua ni en alcohol. La homeopatía ha tenido una rápida expansión en el mercado mundial lo que ha determinado que su seguridad y calidad se hayan convertido en una preocupación para las autoridades de salud, industria farmacéutica y los consumidores y haya sido motivo de contradicciones entre los médicos naturalistas y los alopáticos.^{13,14}

Teniendo en cuenta lo anterior, el CECMED como parte del fortalecimiento del marco regulatorio de la MNT, en el 2011 aprueba dos regulaciones relacionadas con los medicamentos homeopáticos elaborados industrialmente, una para el registro de medicamentos homeopáticos de uso humano⁹ y otra para el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación de estos productos.¹⁵

La regulación de registro establece los elementos de calidad seguridad y eficacia para la autorización de comercialización de los productos homeopáticos. Algunos de los aspectos regulatorios que deben presentarse en el expediente de registro son; el desarrollo farmacéutico del producto, la composición cualitativa y cuantitativa, estudios de estabilidad del producto, un elemento importante es la presentación de evidencias que avalen la eficacia de estos productos y se plantea que deben considerarse como alternativas terapéuticas que sirvan de coadyuvante/alivio en las distintas enfermedades y no como tratamiento único o de reemplazo aunque no exista otro tratamiento convencional, es decir, en el caso que se quiera prescribir un producto homeopático como tratamiento único para la cura de determinada enfermedad, se deben presentar ensayos clínicos debidamente controlados, aleatorizados y autorizados por el CECMED, lo anterior avala el rigor científico del consumo de los medicamentos homeopáticos. De hecho existen estudios clínicos internacionales debidamente aleatorizados que se han demostrado la efectividad de los productos homeopáticos.¹⁶

El CECMED ha registrado 49 productos homeopáticos amparados en esta regulación desde el año 2011 hasta el 2015, elaborados por el Instituto Finlay, Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros, y el Centro para el Desarrollo e Investigación de Medicamentos (CIDEM). Ambos Centros cuentan con una licencia emitida por el CECMED para la producción de medicamentos.

Existen varias líneas de productos homeopáticos elaborados en Cuba, una lo constituye el producto AlivioHo, para el alivio de dolores menstruales, cefaleas, rinitis entre otros, y la línea Tratho para el tratamiento de distintas enfermedades, como el herpes, el cólera, la sinusitis y otras. Estos productos se expenden venta libre en las farmacias del país.

Por otra parte el Minsap como órgano rector de la actividad de la MNT en el país cuenta con normas y procedimientos de trabajo relacionados con la temática. Existe un manual con indicaciones para la prescripción de los medicamentos homeopáticos, alguna de las instrucciones son:¹⁷

- Los productos homeopáticos deben ser administrados, 20 min antes o después de ingerir algún alimento o medicamento. No tener ningún sabor en la boca. Ej. Pasta dental, cigarrillos, menta, bebidas alcohólicas, caramelos, saborizantes, etc. También no coincidir con la utilización de cosméticos, perfumes, desodorantes, etc.
- No deben ser tocados con las manos. En el caso de las gotas se utilizará un cuenta gota limpio y específico para cada frasco.
- Conservar el medicamento en un lugar seco y fresco, protegido de humedad excesiva, calor, luz solar y olores fuertes (aromas).
- No cambiar el medicamento hacia otro frasco.

Los productos amparados en esta regulación han estado sujetos al mismo sistema de vigilancia que los medicamentos convencionales, amparado en las normas y procedimientos del Sistema Cubano de Vigilancia¹⁸ de lo cual según la consulta realizada a la Base Nacional de Farmacovigilancia, durante el año 2015 se notificaron 26 sospechas de reacciones adversas a los medicamentos homeopáticos, recibándose reportes solamente para los AlivioHo. Predominaron los eventos adversos leves, con manifestaciones sobre el sistema digestivo, seguidas de cefalea y quemaduras, considerando la relación beneficio/riesgo favorable en las condiciones habituales de uso.¹⁹

Como parte del fortalecimiento de la MNT en el país, en el 2013 el CECMED integra la red de la OMS de productos herbarios (IRCH), esta red está integrada por las autoridades reguladoras de medicamentos y tiene como misión, trabajar de forma colaborativa entre las autoridades, con el objetivo de mejorar las regulaciones de la medicina natural y tradicional, para proteger y promover la seguridad y la salud de las poblaciones.²⁰

Tomando en consideración, la panorámica sobre MNT brindada por Sánchez y cols,²¹ las modalidades aprobadas por el Ministerio de Salud Pública y las condiciones productivas de los fabricantes, las perspectivas reguladoras de la MNT en la Autoridad estarán enfocadas en la actualización de las regulaciones aprobadas y la elaboración de las regulaciones de la producción dispensarial de los productos naturales y homeopáticos y las disposiciones reguladoras sobre la terapia floral en Cuba, unido a esto también se elaborarán las Buenas Prácticas Agrícolas, elemento

esencial para garantizar la calidad de las producciones. Paulatinamente se irán regulando el resto de las modalidades aprobadas por el Ministerio de Salud Pública.

El CECMED mantiene la prioridad de continuar fortaleciendo esta temática y traza estrategias para dar cumplimiento al lineamiento 158 de la política económica del Partido, que plantea “Prestar la máxima atención al desarrollo de la medicina natural y tradicional”. Por lo anterior, la autoridad reguladora continúa garantizando el derecho a la salud de la población en cuanto a los productos naturales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jaradat NA, Ayeshe OI, Anderson C. Ethnopharmacological Survey about Medicinal Plants Utilized by herbalists and Traditional Practitioner Healers for Treatments of Diarrhea in the West Bank/ Palestine. *J Ethnopharmacol.* 2016;S0378-8741.
- Dossett ML, Davis RB, Kaptchuk TJ, Yeh GY. Homeopathy use by US Adults: Results of a National Survey. *Am. J Public Health.* 2016;18:e1-e3.
- WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. Geneva: WHO; 2012 [cited 2014 Feb 18]. Available at: www.who.int/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/
- PCC. Lineamientos de la Política Económica y Social del Partido. Lineamiento 158. VI Congreso del Partido Comunista de Cuba. La Habana: Editora Política; 2011.
- Asamblea Nacional del Poder Popular. Gaceta Oficial de la República de Cuba. Ministerio de Justicia. Gaceta oficial No. 17. La Habana, edición extraordinaria, 20 de mayo de 2015.
- Botanical Drug Development. Guidance for Industry. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Washington, D. C.: FDA; 2015.
- Legislation Traditional Medicine. Directive 2004/24/EC, of the European Parliament and of Council. London: EMA; 2004.
- CECMED. Reglamentación. Disposiciones reguladoras aprobadas. Regulación 28-2013: Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de origen natural de uso humano. La Habana, Cuba. [citado 8 Abr 2016]. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_M%2028-13.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D2
- CECMED. Reglamentación. Regulación: 53-2011: Requisitos para el registro de medicamentos homeopáticos. La Habana, Cuba. [citado 8 Abr 2016]. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_53-11.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D8 (08 abril, 2016)
- Cuadro Básico de Medicamentos. La Habana: Minsap; 2016 [citado 8 Abr 2016]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/cuadro_basico_medicamentos/indice_p.htm
- Hahnemann S. Ensayo sobre un Nuevo principio para descubrir las virtudes curativas de las sustancias medicinales. *Rev Farmacología, Práctica y Cirugía.* Jena: Editorial Hufeland CW; 1796.
- Sociedad española de Medicina Homeopática. Madrid, España. [citado 8 Abr 2016]. Disponible en: http://www.semh.org/index.php?option=com_content&view=article&id=235:homeopatia&catid=41:noticias&Itemid=50
- Pray WS. Ethical, scientific, and educational concerns with unproven medications. *Am J Pharm Educ.* 2006;70(6):141.
- Carpio EM. Inconsistencias con el manejo de la homeopatía [carta]. *Rev Cubana Salud Pública.* 2013 [citado 8 Abr 2016];39(3):612-4. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol40_1_14/spusu114.htm
- CECMED. Reglamentación. Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos homeopáticos 58/2011. [citado 11 Abr 2016]. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_58-11.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D7
- Mathie RT. Controlled clinical studies of homeopathy. *Homeopathy.* 2015;104(4):328-32.
- Manual para la práctica de la Medicina Tradicional y Natural. Departamento de Medicina Natural y Tradicional. Ministerio de Salud Pública. La Habana: Minsap; 2012.
- Jiménez GL, Alfonso IO. Normas y Procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Minsap; 2015.
- Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia, RAM de homeopáticos. La Habana: Minsap; 2015.
- Red de Cooperación Internacional de productos herbarios. Ginebra: WHO; 2013 [citado 11 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/irch/en/>
- Sánchez CG, Debasa FD, Yañez RV, López AR. Enfoque de la Autoridad Reguladora Cubana sobre la reglamentación para la Medicina Natural y Tradicional. *Rev Cubana Plantas Medicinales.* 2014 [citado 8 Abr 2016];19(1):267-79. Disponible en: <http://www.revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla>

Diadelis Ramirez. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba.
E-mail: diadelis@cecmecmed.cu

Recibido: 7 de marzo de 2016.
Aceptado: 23 de abril de 2016.

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

ACCIONES REALIZADAS PARA EL MEJORAMIENTO DE LA ACTIVIDAD DE CIENCIA Y TÉCNICA EN EL CECMED 2015

Actions taken to improve the activity of science and technology in 2015 by CECMED

Aymé Suárez Torra y Javier E. Vázquez Romero

La investigación científica, la innovación y la generalización de resultados, son elementos esenciales en la elevación de la eficiencia económica y condición primordial para el desarrollo porque se hace imprescindible avanzar en la optimización de las capacidades y recursos dedicados a la investigación. La investigación en salud adquiere un matiz todavía más notable, por el hecho de que directamente se dirige a la mejora del estado de la salud, a la prevención y curación de enfermedades y la rehabilitación, tanto de las personas y las familias, como de la sociedad en su conjunto.

El Plan de Desarrollo Estratégico del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), 2015-2019, cuyos principales valores son la innovación, la competitividad y la sostenibilidad, es la respuesta al enorme esfuerzo realizado, al capital invertido y al papel que tenemos que jugar en el desarrollo de nuestro país. Lo anterior tiene necesariamente que ser traducido en resultados positivos y relevantes que nos permitan triunfar en el empeño de sacar la máxima utilidad de esta inversión y lograr el éxito esperado; para ello, hay que considerar que disponemos en la institución de una infraestructura tecnológica que posibilita la informatización de la gestión y que cuenta, además, con instalaciones de laboratorios para el control de la calidad que cumplen con los requisitos de las buenas prácticas establecidos por las organizaciones mundial y panamericana de la salud.¹

El motor impulsor para el desarrollo de cualquier tipo de organización siempre ha sido el conocimiento; la producción de bienes y servicios requiere de su empleo, lo cual se hace decisivo cada día, por lo que las organizaciones le están prestando más atención a todas las iniciativas que les posibiliten potenciar sus recursos de conocimientos con el fin de alcanzar una mayor valoración del capital intelectual de que disponen.²

Ante el entorno cada vez más dinámico y exigente al que se enfrenta la regulación sanitaria, el CECMED en su función como Autoridad Reguladora Nacional y perteneciente al Ministerio de Salud Pública de la Cuba (Minsap), requiere de una sólida estrategia organizacional a fin de prevenir y enfrentar los disímiles cambios externos, mediante acciones transformadoras flexibles que promuevan soluciones contextuales efectivas.^{3,4}

Parte de esta estrategia organizacional, relacionada con la gestión del conocimiento, está en el mejoramiento de las actividades de ciencia y técnica en la institución, que nos llevarían a una mayor visibilidad de nuestros productos finales en lo que respecta a resultados de investigaciones, incremento en la preparación académica de los profesionales y otros, que se traducirían en una actividad laboral mejor y de más alta calidad.

Lo anterior se corresponde con el compromiso, tanto político como ético, de que la producción y adquisición de conocimientos y nuevas tecnologías deben contribuir a mejorar la calidad de la formación del capital humano en salud y la atención sanitaria que se brinda a la población, sobre la base de un ciclo continuamente perfectible como es la tríada Investigación-Desarrollo-innovación (I+D+i).⁵

El CECMED es un Centro de Servicios Científico-tecnológicos del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), condición que fue renovada en el 2014 durante el proceso de reorganización de las entidades de ciencia, tecnología e innovación.⁶

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el propósito de este informe es presentar las acciones realizadas para el mejoramiento de la actividad de ciencia y técnica en el CECMED en el 2015.

LAS ACCIONES

Se conformó un grupo de trabajo integrado por profesionales del CECMED. El grupo realizó una

investigación documental y análisis de su contenido. Revisaron documentos institucionales y rectores establecidos por dos organismos de la administración central del Estado: MINSAP y CITMA,⁶⁻¹⁰ y otros que se utilizarían con posterioridad.

En la búsqueda de información entre personas conectoras del medio y de la necesidad del mantenimiento de la actividad de ciencia y técnica, se realizó un procedimiento de interacción grupal, la llamada tormenta de ideas,¹¹ que aportó resultados que se tuvieron en cuenta en las posteriores acciones.

Los resultados de la investigación documental indicaron, en primer lugar, la necesidad de renovación del consejo científico de la institución, resultado que es importante porque es el órgano asesor de la Dirección, autorizado legítimamente para ello. De hecho, está facultado para elaborar recomendaciones sobre la base de las prioridades del desarrollo, en cuanto a la política económica y social relacionada con salud y la educación, y a la política de ciencia, tecnología, innovación y medio ambiente.¹²

Por otro lado, en lo que concierne al CECMED, es necesario que su consejo científico funcione de forma tal, que pueda cumplir con uno de los objetivos propuestos en su Plan de Desarrollo Estratégico, que plantea:

[...] La función del consejo científico como órgano asesor de la dirección del centro debe contribuir al alcance de los valores de innovación, competitividad y sostenibilidad de forma tal que se apropie de los resultados obtenidos con anterioridad, revise las áreas de dificultad, las necesidades de los especialistas de la institución y proyecte acciones de perfeccionamiento.¹

Otro aspecto derivado de la investigación documental es la importancia que tiene trabajar por el mejoramiento de la gestión de la ciencia en la institución. Para abordar este aspecto, fue necesario conocer los problemas que existen y con qué contamos para su solución. En este caso se seleccionó la técnica de la matriz DAFO, con la que pretendemos informarnos de las fuerzas externas e internas que actúan en la institución, según sus fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas.

Renovación del consejo científico

Para acometer esta tarea se organizó un proceso de identificación de las actividades cotidianas del CECMED y su alineación con las actividades del consejo científico. Para ello se utilizó el método Delphi,¹³⁻¹⁵ proceso de comunicación grupal que es efectivo a la hora de permitir a un grupo de individuos, como un todo, tratar un problema complejo. Se basa en la interrogación a

expertos con la ayuda de cuestionarios, a fin de poner de manifiesto convergencias de opiniones y deducir eventuales consensos. Todos los expertos a quienes se les solicitó participar, aceptaron.

En la primera ronda quedaron seleccionados 17 expertos, de estos 5 subdirectores, 6 jefes de departamento y 6 especialistas de experiencia.

El cuestionario a los expertos seleccionados consistió en dos preguntas:

1. Que actividades se realizan en el CECMED que se deban incluir como temas de análisis en el consejo científico?
2. Cuáles son los mejores profesionales del CECMED que a su juicio deban integrar el consejo científico?

Las respuestas a la pregunta 1 se pueden resumir en los siguientes temas:

- Presentación y discusión de temas novedosos de interés en el accionar del CECMED.
- Creación de un grupo o comisión del consejo para la presentación de temas de desarrollo.
- Creación de una comisión asesora para la evaluación de equipos médicos.
- Tratar acerca de la actualización de las regulaciones vigentes de acuerdo a las tendencias más actuales y las nuevas disposiciones que se elaboren.
- Presentar actualizaciones relacionadas con productos nuevos internacionalmente/o nuevos en Cuba.
- Analizar las presentaciones a eventos nacionales e internacionales.
- Discutir y dar opinión acerca de los artículos que se van a publicar en las 3 publicaciones seriadas con que cuenta el CECMED.

Las respuestas a la pregunta 2 coincidieron en la necesidad e importancia de involucrar a profesionales de alto nivel académico en el pleno del consejo.

Con estos elementos el consejo podrá realizar mejor sus funciones de asesoría a la Dirección de la entidad, que pudieran plasmarse en un reglamento interno para el funcionamiento del consejo científico; además, se propuso organizar el trabajo en tres comisiones, que atenderán los temas de investigación y servicios científico técnicos; superación profesional y postgrado académico y publicaciones e información científico-técnica, respectivamente.

Elaboración de una matriz DAFO

La matriz DAFO implementada para analizar la interacción de la organización con sus entornos interno y externo e identificar los principales problemas relacionados con la gestión de las actividades científicas y técnicas, arrojó la información que se muestra a continuación:

Matriz DAFO

Fortalezas
La entidad está adscrita al Ministerio de Salud Pública
Adecuada planificación de la capacitación de los profesionales y técnicos según sus necesidades de aprendizaje
Todos los trabajadores profesionales disponen de una computadora, conexión a Internet y cuenta de correo electrónico
Visión de los directivos de realización de proyectos de investigación para responder a los objetivos estratégicos de la organización
Debilidades
Bajo número de publicaciones en revistas nacionales e internacionales
Insuficiente generalización de los resultados científico-técnicos

Necesidad de mejorar la composición y el funcionamiento del consejo científico

Oportunidades
Reconocimiento en la región como Autoridad Nacional de Referencia
Alianza Bolivariana para los pueblos de América (ALBA), seleccionó al Centro como Autoridad Reguladora para sus naciones
Existencia de convenios de colaboración con instituciones nacionales e internacionales
Amenazas
En comparación con entidades homólogas, existe poca visibilidad de los resultados científicos originados en la organización
Diferencia entre el grado de desarrollo del entorno y el del Centro

Recuadro. Estrategias para el perfeccionamiento en la gestión de la ciencia

Objetivo estratégico	Indicadores	Resultados esperados
Perfeccionar el capital organizacional de manera que favorezca la introducción y generalización de los resultados científicos tecnológicos generados, con el consiguiente impacto en la calidad de vida de la población, en los indicadores de salud y en la calidad de los servicios.	Implementación de los documentos rectores de C y T.	Cumplimiento de las resoluciones, normas, documentos legales y metodológicos del SCIT.
	Cumplimiento de los objetivos de la Convocatoria Minsap a Proyectos Científico Técnicos.	Planificación y ejecución de proyectos que respondan a convocatoria Minsap.
	Resultados científico-técnicos introducidos y generalizados en el SNS. Reconocimiento a los mejores profesionales.	Se introducen y generalizan los resultados según las prioridades.
	Impacto en los indicadores de salud de los resultados generalizados.	Los resultados modifican positivamente los indicadores de salud.
Incrementar en cantidad y calidad el capital humano que se desempeña en la actividad de C y T en correspondencia con el papel actual y prospectivo de la I+D y la innovación en el SNS.	Preparación científico técnica del capital humano.	Los profesionales poseen preparación: Cantidad de profesionales, Especialidades por grado, Máster en Ciencias, Doctores en Ciencias.
	Participación de los profesionales en curso de superación relacionados con la investigación científica.	Los profesionales demuestran la efectividad de la capacitación recibida.
	Profesionales incorporados a proyectos científico-técnicos.	Los profesionales están incorporados a proyectos científico-técnicos.
	Publicaciones científicas por los recursos humanos preparados para la investigación.	Los profesionales difunden sus resultados en publicaciones científicas.
Potenciar el capital estructural en el SNS necesario para favorecer la generación de nuevos o mejorados conocimientos, tecnología y productos.	Participación de los profesionales en eventos nacionales e internacionales	Los profesionales difunden sus resultados en eventos científicos
	Servicios de búsqueda de información	La institución cuenta con servicios y medios para búsqueda de información
	Incremento en el presupuesto destinado para la investigación	Se planifica y ejecuta el presupuesto destinado a la investigación.

El recuadro muestra las propuestas de estrategias para la gestión de la ciencia, derivada de los resultados obtenidos en la matriz DAFO. Esta estrategia forma parte de las acciones planteadas para la mejora de la actividad de ciencia y técnica en el CECMED y debe caracterizarse por un proceso continuo, que emerja no

solo de las propias tareas para lograr los resultados esperados, sino de la experiencia y la necesidad de la institución.

El Diplomado en Reglamentación Sanitaria, es una fortaleza con que cuenta nuestro Centro y es una vía que ha permitido gestionar el conocimiento en la

organización. Es impartido por especialistas preparados y de experiencia.

Se mantiene la edición de las 3 publicaciones seriadas del CECMED: el InfoCECMED, disponible en: <http://www.cecmecmed.com/publicaciones/infocecmecmed>, Ámbito Regulador disponible en <http://www.cecmecmed.com/content/ambito-regulador>, y el Anuario Científico de 2015, que es además una publicación certificada por el CITMA, está disponible su versión digital en el sitio <http://www.cecmecmed.com/publicaciones/anuario>.

COMENTARIO FINAL

Se han mostrado las acciones realizadas y los resultados que deben incidir favorablemente en el mejoramiento de la gestión de ciencia y técnica en el CECMED. Debemos aún incrementar la visión de las tareas a realizar para una mejor diligencia en esta actividad y llevar a vías de hecho los objetivos estratégicos trazados. Es importante seguir de cerca la actividad del consejo científico y de la labor archivística, incrementar la gestión para la presentación y publicación de los resultados obtenidos, así como mantener el reconocimiento público a los mejores investigadores, productores e innovadores de la institución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Plan de Desarrollo Estratégico 2015-2019. La Habana: CECMED; 2015.
2. Orozco E. Inteligencia empresarial. Qué y Cómo. Capítulo: Análisis de la Información para la inteligencia empresarial. Ciudad de La Habana: Instituto de Información Científica y Tecnológica; 2009:112-7.
3. Suárez-Torra A, Lidia García-Cárdenas O, Herminia Díaz-Terry H, Loyda Oruña-Sánchez y Saíz-Sánchez J. La estrategia para la gestión del conocimiento en el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Anuario Científico CECMED. 2010; Año 8:23-30.
4. Suárez-Torra A, Pérez-Ojeda L, Rodríguez-Valdés Y, Díaz-Terry H y Pérez-Fernández E. Experiencias en la aplicación de la gestión del conocimiento en el Centro para el Control de la Calidad de los Medicamentos. Anuario Científico CECMED. 2011; Año 9:39-44.
5. García Céspedes ME, Fuentes González HC. Estrategia para la formación científica e investigativa en instituciones de salud. "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso". MEDISAN. 2016 [citado 24 Abr 2016];20(2):259-66. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000200017&lng=es
6. Asamblea Nacional del Poder Popular de la República de Cuba. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de Cuba. Decreto-Ley No. 323 "De las Entidades de Ciencia, Tecnología e Innovación". La Habana: Gaceta Oficial de la República de Cuba, No. 37 Extraordinaria de 29 de agosto de 2014.
7. PCC. Lineamientos de la Política Económica y Social del Partido. VI Congreso del Partido Comunista de Cuba. La Habana: Editora Política; 2011.
8. Comité Ejecutivo del Consejo de Ministros. Instrucción No. 1 del Presidente de los Consejos de Estado y Ministros para la aplicación de los objetivos y actividades en los organismos de la administración central del Estado, entidades nacionales y de las administraciones locales del Poder Popular. La Habana: Editora Política; 2011.
9. Contraloría General de la República. La Resolución No. 60 de la Contraloría General de la República: Normas del Sistema de control interno. La Habana: Gaceta Oficial de la República de Cuba; 2011.
10. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Objetivos de trabajo del Ministerio de Salud Pública de Cuba para el año 2016. La Habana: MINSAP; 2015.
11. Papel de las técnicas de observación y participación en la investigación cualitativa. En: Álvarez González A, compilador y Pacheco Pérez Y, editor. Investigación cualitativa. Selección de lecturas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 47-56.
12. Escobar Yéndez NV. ¿Cómo escribir un aval de Consejo Científico? MEDISAN. 2014 [citado 5 de Mar];18(6):870-83. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000600019&lng=es
13. García Valdés M, Suárez Marín M. El método Delphi para la consulta a expertos en la investigación científica. Rev Cubana Salud Pública. 2013 [citado 24 Abr];39(2):253-67. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662013000200007&lng=es
14. Rodríguez Perón JM, Aldana Vilas L, Villalobos Hevia N. Método Delphi para la identificación de prioridades de ciencia e innovación tecnológica. Rev Cubana Med Milit. 2010 [citado 24Abr];39(3-4):214-26. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572010000300006&lng=es
15. Elías Hardy LL, González Olaguive EV, Martínez Martínez E. Una propuesta de sistema de indicadores para valorar la formación de expertos en una organización de alta tecnología. Rev Cubana Inf Ciencias Salud. 2015 [citado 24 Abr];26(1):20-33. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-21132015000100003&lng=es

Aymé Suárez Torra. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba.
E-mail: ayme@cecmecmed.com

Recibido: 8 de marzo de 2016.

Aceptado: 7 de abril de 2016.

EJEMPLOS DE REFERENCIAS SEGÚN VANCOUVER*

Examples of references according to Vancouver

En 1978 un grupo reducido de editores (directores) de revistas de medicina general se reunió de manera informal en Vancouver (Columbia Británica) para establecer los requisitos básicos que debían cumplir los manuscritos que se presentaban a sus revistas. Este grupo se dio a conocer con el nombre de Grupo Vancouver. Los Requisitos de Uniformidad de los manuscritos, entre los que se incluyen los formatos de las referencias bibliográficas elaborados por la National Library of Medicine (NLM) de los EE. UU., se publicaron por primera vez en 1979. El Grupo Vancouver se fue ampliando y dio origen al actual Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE*), que se reúne con periodicidad para revisar, actualizar y consolidar su trabajo en los Requisitos de Uniformidad de los manuscritos.

Las revistas y organismos participantes en el ICMJE, que aprobaron la revisión de los Requisitos de Uniformidad de los manuscritos en Abril de 2010, son: *Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, China Medical Journal, Croatian Medical Journal, Journal of the American Medical Association, The Dutch Medical Journal (Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde), New England Journal of Medicine, New Zealand Medical Journal, The Lancet, The Medical Journal of Australia, Revista Médica de Chile, Tidsskrift for Den Norske Laegeforening, Journal of the Danish Medical Association (Ugeskrift for Laeger), la National Library of Medicine* de los EE.UU., y la World Association of Medical Editors.

Los Requisitos de Uniformidad fueron creados por el ICMJE fundamentalmente para ayudar a los autores y editores en su tarea conjunta de elaborar y difundir artículos sobre estudios biomédicos que sean precisos, claros y fácilmente asequibles. El ICMJE cree que este documento, en su conjunto, es de interés tanto para autores como para editores.

Los Requisitos de Uniformidad, a diferencia de otros estilos, no incluyen explicaciones para la redacción de las referencias bibliográficas, sino una relación de ejemplos que aparecen a continuación.

EJEMPLOS DE REFERENCIAS

Del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) y la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU. (NLM).

Versión oficial en inglés: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

ARTÍCULOS DE REVISTAS

1. Artículo estándar

Mencionar los seis primeros autores, seguidos de "et al."

(Nota: La NLM lista actualmente todos los autores).

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Si la revista mantiene el criterio de paginación continua a lo largo de todo el volumen (como hacen muchas revistas médicas), opcionalmente se puede omitir el mes y el número.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7.

Más de seis autores:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.

Si el artículo tiene un identificador único en una base de datos, opcionalmente se puede añadir:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):284-7. PubMed; PMID 12140307.

Forooghian F, Yeh S, Faia LJ, Nussenblatt RB. Uveitic foveal atrophy: clinical features and associations.

* Traducción al español del Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Updated April 2010), cuya versión oficial se encuentra en <http://www.ICMJE.org>

Arch Ophthalmol. 2009 Feb;127(2):179-86. Pub-Med PMID: 19204236; Pub Med Central PMCID: PMC2653214.

Incluir adicionalmente el número de registro de un ensayo clínico:

Trachtenberg F, Maserejian NN, Soncini JA, Hayes C, Tavares M. Does fluoride in compomers prevent future caries in children? J Dent Res. 2009 Mar;88(3):276-9. PubMed PMID: 19329464. ClinicalTrials.gov registration number: NCT00065988.

2. Autor colectivo (el autor es un equipo)

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002;40(5):679-86.

3. Autoría compartida entre autores individuales y un equipo

(Listar todos tal como aparecen en el artículo)

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. J Urol. 2003;169(6):2257-61.

Margulies EH, Blanchette M; NISC Comparative Sequencing Program, Haussler D, Green ED. Identification and characterization of multi-species conserved sequences. Genome Res. 2003 Dec;13(12):2507-18.

4. No se menciona el autor

21st century heart solution may have a sting in the tail. BMJ. 2002;325(7357):184.

5. Artículo en un idioma distinto del inglés

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisins- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-7. Norwegian.

Traducción opcional del título del artículo (práctica llevada a cabo en MEDLINE/Plumbed):

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. [Disease anxiety among medical students and law students]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002 Mar 20;122(8):785-7. Norwegian.

6. Suplemento de un volumen

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.

7. Suplemento de un número

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. Neurology. 2002;58(12 Suppl 7):S6-12.

8. Parte de un volumen

Abend SM, Kulish N. The psychoanalytic method from an epistemological viewpoint. Int J Psychoanal. 2002;83(Pt 2):491-5.

9. Parte de un número

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, Wallace MJ, Price RE, Wright KC. Development of a large animal model for lung tumors. J Vasc Interv Radiol. 2002;13(9 Pt 1):923-8.

10. Número sin volumen

Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. Clin Orthop. 2002;(401):230-8.

11. Sin volumen ni número

Outreach: bringing HIV-positive individuals into care. HRSA Careaction. 2002 Jun:1-6.

12. Páginas en números romanos

Chadwick R, Schuklenk U. The politics of ethical consensus finding. Bioethics. 2002;16(2):iii-v.

13. Indicación del tipo de artículo cuando sea necesario

Tor M, Turker H. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy [letter]. Eur Respir J. 2002;20(1):242.

(N. del T.: En español [carta])

Lofwall MR, Strain EC, Brooner RK, Kindbom KA, Bigelow GE. Characteristics of older methadone maintenance (MM) patients [abstract]. Drug Alcohol Depend. 2002;66 Suppl 1:S105.

(N. del T.: En español [resumen])

14. Artículo que contiene una retractación

Feifel D, Moutier CY, Perry W. Safety and tolerability of a rapidly escalating dose-loading regimen for risperidone. J Clin Psychiatry. 2002;63(2):169. Retraction of: Feifel D, Moutier CY, Perry W. J Clin Psychiatry. 2000;61(12):909-11.

(N. del T.: En español: Retracción de:)

Artículo que contiene una retractación parcial

Starkman JS, Wolder CE, Gomelsky A, Scarpero HM, Dmochowski RR. Voiding dysfunction after removal of eroded slings. J Urol. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2749. Partial retraction of: Starkman JS, Wolter C, Gomelsky A, Scarpero HM, Dmochowski RR. J Urol. 2006 Sep;176(3):1040-4.

15. Artículo objeto de retractación

Feifel D, Moutier CY, Perry W. Safety and tolerability of a rapidly escalating dose-loading regimen for risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(12):909-11. Retraction in: Feifel D, Moutier CY, Perry W. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2):169. (N. del T.: En español: Retractación en:)

Artículo parcialmente retractado

Starkman JS, Wolter C, Gomelsky A, Scarpero HM, Dmochowski RR. Voiding dysfunction following removal of eroded synthetic mid urethral slings. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):1040-4. Partial retraction in: Starkman JS, Wolter CE, Gomelsky A, Scarpero HM, Dmochowski RR. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2749.

16. Artículo reeditado con correcciones

Mansharamani M, Chilton BS. The reproductive importance of P-type ATPases. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;188(1-2):22-5. Corrected and republished from: *Mol Cell Endocrinol*. 2001;183(1-2):123-6. (N. del T.: En español: Corregido y vuelto a publicar a partir de:)

17. Artículo sobre el que se ha publicado una fe de erratas

Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther*. 2000;22(10):1151-68; discussion 1149-50. Erratum in: *Clin Ther* 2001;23(2):309. (N. del T.: En español: Fe de erratas en:)

18. Artículo publicado en formato electrónico antes que en versión impresa

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5. (N. del T.: En español: Publicación electrónica 5 Jul 2002)

LIBROS Y OTRAS MONOGRAFÍAS

19. Autores individuales

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

20. Editor(es), Compilador(es)

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002. (N. del T.: En español: editores)

21. Autor(es) y editor(es)

Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

22. Organización(es) como autor

Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. *Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000*. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.

American Occupational Therapy Association, Ad Hoc Committee on Occupational Therapy Manpower. *Occupational therapy manpower: a plan for progress*. Rockville (MD): The Association; 1985 Apr. 84 p.

National Lawyer's Guild AIDS Network (US); National Gay Rights Advocates (US). *AIDS practice manual: a legal and educational guide*. 2nd ed. San Francisco: The Network; 1988.

23. Capítulo de libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113. (N. del T.: En español: En:)

24. Actas de conferencias

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002. (N. del T.: En español: Actas del/de la)

25. Artículo con el contenido de una conferencia

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91. (N. del T.: En español: Actas del/de la)

26. Informe científico o técnico

Publicado por la entidad financiadora/patrocinadora:

Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). *Health monitoring on vibration signatures*. Final report. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific

Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report No.: AFRLSRBLTR020123. Contract No.: F496209810049.

Publicado por la entidad que lo realiza:

Russell ML, Goth-Goldstein R, Apte MG, Fisk WJ. Method for measuring the size distribution of airborne Rhinovirus. Berkeley (CA): Lawrence Berkeley National Laboratory, Environmental Energy Technologies Division; 2002 Jan. Report No.: LBNL49574. Contract No.: DEAC0376SF00098. Sponsored by the Department of Energy.

27. Tesis

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002. (N. del T.: En español: [tesis])

28. Patente

Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1. (N. del T.: En español: Patente de los EE.UU. ... 2002 Ago 1.)

Otros tipos de publicaciones

29. Artículo de periódico

Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug 12;Sect. A:2 (col. 4). (N. del T.: En español: 12 Ago 2002; Secc.)

30. Material audiovisual

Chason KW, Sallustio S. Hospital preparedness for bioterrorism [videocassette]. Secaucus (NJ): Network for Continuing Medical Education; 2002. (N. del T.: En español: [videocinta])

31. Documentos legales

Leyes:

Veterans Hearing Loss Compensation Act of 2002, Pub. L. No. 107-9, 115 Stat. 11 (May 24, 2001).

Proyecto de ley no promulgado:

Healthy Children Learn Act, S. 1012, 107th Cong., 1st Sess. (2001).

Código de legislación Federal:

Cardiopulmonary Bypass Intracardiac Suction Control, 21 C.F.R. Sect. 870.4430 (2002).

Jurisprudencia:

Arsenic in Drinking Water: An Update on the Science, Benefits and Cost: Hearing Before the Subcomm. on Environment, Technology and Standards of the House Comm. on Science, 107th Cong., 1st Sess. (Oct. 4, 2001).

32. Mapa

Pratt B, Flick P, Vynne C, cartographers. Biodiversity hotspots [map]. Washington: Conservation International; 2000.

33. Diccionarios y similares

Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

Trabajos no publicados

34. En prensa

(Nota: La NLM prefiere el término "De próxima aparición" (Forthcoming) en lugar de "En prensa" (In press) porque no todos los artículos serán impresos.) Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. Forthcoming 2002. (N. del T.: En español: De próxima aparición)

Material electrónico

35. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

36. Artículo de revista en Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article (N. del T.: En español: [citado 12 Ago 2002]; [aprox. 1 p.]. Disponible en:)

Presentación opcional (se omite la frase entre corchetes que califica el título abreviado de la revista):

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article

Artículo publicado en Internet antes que la edición impresa: Ver # 18.

Optional formats used by NLM in MEDLINE/ PubMed:

Artículo con el número de documento en lugar de la paginación tradicional: Williams JS, Brown SM, Conlin PR. Videos in clinical medicine. Blood-pressure measurement. N Engl J Med. 2009 Jan 29;360(5):e6. PubMed PMID: 19179309.

Artículo con el Identificador digital del objeto (Digital Object Identifier, DOI):

Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752. PubMed PMID: 19129307; PubMed Central PMCID: PMC2615549.

Artículo con el Identificador de artículo del editor (*publisher item identifier, pii*) en lugar de la paginación tradicional o el DOI:

Tegnell A, Dillner J, Andrae B. Introduction of human papillomavirus (HPV) vaccination in Sweden. Euro Surveill. 2009 Feb 12;14(6). pii: 19119. PubMed PMID: 19215721.

37. Monografía en Internet

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>. (N. del T.: En español: [citado 9 Jul 2002]. Disponible en:)

38. Página principal de un sitio Web

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>. (N. del T.: En español: citado 9 Jul 2002]. Disponible en:)

39. Página Web de un sitio Web

American Medical Association [Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html> (N. del T.: En español: [actualizado 23 Ago 2001; citado 12 Ago 2002]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en:)

40. Base de datos en Internet

Base de datos abierta (se actualiza):

Who's Certified [Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 - [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/>

[newsearch.asp](#) (N. del T.: En español: [citado 8 Mar 2001]. Disponible en:)

Base de datos cerrada (no se actualiza):

Jablonski S. Online Multiple Congenital Anomaly/Mental Retardation (MCA/MR) Syndromes [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c1999 [updated 2001 Nov 20; cited 2002 Aug 12]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html (N. del T.: En español: [actualizado 20 Nov 2001; citado 12 Ago 2002]. Disponible en:)

41. Parte de una base de datos en Internet

MeSH Browser [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002 - . Meta-analysis [cited 2008 Jul 24]; [about 2 p.]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2008/MB_cgi?mode=&index=16408&view=concept MeSH Unique ID: D017418. (N. del T.: En español: [citado 24 Jul 2008]. [aprox. 2 p.]. Disponible en:)

42. Blogs

Holt M. The Health Care Blog [Internet]. San Francisco: Matthew Holt. 2003 Oct [cited 2009 Feb 13]. Available from: http://www.thehealthcareblog.com/the_health_care_blog/

KidneyNotes.com [Internet]. New York: KidneyNotes. c2006 - [cited 2009 Feb 13]. Available from: <http://www.kidneynotes.com/>

Wall Street Journal. HEALTH BLOG: WSJ's blog on health and the business of health [Internet]. Hensley S, editor. New York: Dow Jones & Company, Inc. c2007 - [cited 2009 Feb 13]. Available from: <http://blogs.wsj.com/health/>

Contribución a un Blog:

Mantone J. Head trauma haunts many, researchers say. 2008 Jan 29 [cited 2009 Feb 13]. In: Wall Street Journal. HEALTH BLOG [Internet]. New York: Dow Jones & Company, Inc. c2008 - . [about 1 screen]. Available from: <http://blogs.wsj.com/health/2008/01/29/head-trauma-haunts-many-researchers-say/>.

Campbell A. Diabetes and alcohol: do the two mix? (Part 2). 2008 Jan 28 [cited 2009 Feb 13]. In: Diabetes Self-Management Blog [Internet]. New York: Diabetes Self-Management. [2006 Aug 14] - . 2 p. Available from: http://www.diabetesselfmanagement.com/blog/Amy_Campbell/Diabetes_and_Alcohol_Do_the_Two_Mix_Part_2.

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Instructions to the authors

Para evaluar la posible publicación por la Revista solo se recibirán trabajos originales, de revisión, debate (ensayo, de opinión, de posición), reseñas, estados del arte, comunicaciones cortas, comentarios especializados, notas, reportes técnicos y otros, que se acompañen de la debida declaración sobre la paternidad de todos los autores y la no ocurrencia de publicación duplicada anterior o paralela, esto es, que los trabajos en cuestión, no hayan sido publicados ni estén siendo sometidos a otras revistas u otras vías de publicación, excepto como resúmenes, comunicaciones cortas, informaciones preliminares o notas de prensa. Los manuscritos se publicarán sin costo para los autores.

Todas las contribuciones recibidas son sometidas a un proceso de evaluación por pares (*peer review*) estrictamente a doble ciegas (para autores y evaluadores) bajo la supervisión del Consejo Editorial. En caso de discrepancias en los informes de evaluación, se recurre a un tercer revisor bajo las mismas condiciones. Finalmente, este Consejo informa debidamente a los autores las conclusiones de la evaluación (rechazo, devolución para modificaciones o aceptación para publicación).

Cuando el trabajo es devuelto a los autores para hacerle modificaciones, este debe ser reintegrado a la editorial para su reevaluación en el curso de los 20 días naturales siguientes y deberá ser acompañado de un documento en el que se expliquen las que fueron realizadas, así como cualesquiera otras consideraciones.

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

Se requiere la entrega de original y una copia del trabajo a publicar, impresos en formato carta, (216 mm × 278 mm) por una sola cara, a dos espacios y con márgenes laterales de 2,5 cm, a una sola columna y sin espacios extras entre párrafos y a razón de 28-30 líneas por página. Se deberá emplear la fuente tipográfica Times New Roman 12 puntos. Cada línea deberá tener aproximadamente 60 golpes de máquina. Todas las páginas deberán estar debidamente foliadas en orden consecutivo con números arábigos.

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

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

Las citas bibliográficas dentro del texto se harán en orden numérico ascendente, según su aparición.

Se señalarán como supra índices en el lugar que corresponda y se ubicarán siempre después de los signos de puntuación. Ejemplos:

...según otros estudios.^{3,5}

...con la expresión siguiente:⁷

PARTES PRELIMINARES

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

La segunda página la encabezará el **título** y a continuación, el **resumen**. Este debe ser estructurado para los originales, con 250 palabras como máximo. En él se aportarán los propósitos, principales procedimientos empleados, resultados más relevantes y las principales conclusiones al igual que cualquier otro aspecto novedoso del trabajo. Los otros tipos de manuscritos llevan el resumen sin estructurar, en bloque, pero con todas las partes que contiene el trabajo.

A continuación, se aportarán de 4 a 5 palabras clave. Les seguirán los abstract y key words.

PARTES DEL CUERPO

Introducción

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

Métodos

Se presentarán las descripciones generales de todos los recursos utilizados, así como de los métodos,

técnicas, procedimientos empleados. Se incluirán los métodos estadísticos. Se escribirán en tiempo pasado.

Resultados

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

Las fotografías, gráficos, dibujos, esquemas, mapas (formato .tif a 300 dpi), se denominarán figuras, tendrán numeración arábiga consecutiva y se identificarán con sus correspondientes pies de figuras.

En el pie de la figura deben aparecer: las leyendas, información sobre asteriscos que contenga la imagen, notas y fuente. Finalmente, el pie de la figura en cuestión. Ejemplo:

Leyenda, si la tuviera

*cepa de Cuba, **cepa de Australia.

Los datos sobre el crecimiento son aproximados.

Fuente: Harper P. Bioquímica. Madrid: El Manual Moderno; 1984.

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

Si la fuente es a su vez una referencia que aparece en la lista, puede ponerse como Ob. Cit. 12, donde 12, es el número que tiene en la lista de referencias.

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

Tabla 1. Actividad antimicrobiana demostrada en plantas

Los cuadros o tablas deberán elaborarse con el editor de tablas de Microsoft Office WORD y no podrán presentar colores, tonalidades grises, sombras, ni rellenos. Tanto las tablas como las figuras deberán ubicarse al final del trabajo, en forma vertical, numeradas consecutivamente y referidas en el texto, es decir, no se intercalarán en el artículo. El ancho máximo de las tablas será de 17,5 cm.

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

Los **resultados** se escribirán en tiempo pasado.

La **discusión** deberá ser un análisis de los resultados expuestos dentro de los conocimientos existentes sobre el tema. No deberá repetir la información recogida en los resultados ni en la primera parte del cuerpo del trabajo. En este acápite, los tiempos verbales oscilarán entre el presente y el pasado.

El antepenúltimo párrafo de la discusión contiene las limitaciones de la investigación o revisión. El penúltimo, las conclusiones. El nuevo conocimiento que se deriva de la investigación o revisión realizada.

El último párrafo, recoge las recomendaciones o proyecciones futuras que propone el autor.

PARTES FINALES

Estarán constituidas por la declaración de los conflictos de intereses, los agradecimientos y las referencias bibliográficas. Ejemplo:

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Agradecimiento

Los autores agradecen a los estudiantes..., por su contribución en la recogida de las muestras, a las instituciones que cooperaron o financiaron, a profesionales que colaboraron pero que no son autores, y otros que los autores consideren. Siempre en un párrafo breve y sencillo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

Su descripción (la organización y el ordenamiento de los elementos bibliográficos, así como el uso de los signos de puntuación) se realizará conforme a las normas de Vancouver. Estas normas o requisitos no contemplan las expresiones Ob. Cit., *ibidem*; tampoco admiten las referencias al pie de la página, vinculadas con las acotaciones en el texto.

OTRAS INFORMACIONES

Sistema Internacional de Unidades (SI)

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

Abreviaturas y siglas

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

Contribuciones

Los autores pueden enviar o entregar sus contribuciones a:

M.C. Ing. Aymé Suárez Torra: anuario@cecmecmed.cu; ayme@cecmecmed.cu