

• ANUARIO CIENTÍFICO •

Publicación Anual Especializada del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

Año 19

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 poscomercialización 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, entre 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 de mantener una eficaz y actualizada promoción y divulgación de sus respectivos avances y tendencias en los ámbitos científico y técnico. Además, pretende propiciar un canal de intercambio de conocimientos y de experiencias con las disciplinas de las ciencias de la salud y otras relacionadas.

La revista se encuentra indexada en:

SCOPUS, SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*), LILACS, LATINDEX

COMITÉ EDITORIAL

Presidente

MC. Olga Lidia Jacobo Casanueva *Directora, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.*

Miembros

DrC. Giset Jiménez López *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.*

DrC. Ismary Alfonso Orta *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.*

DrC. Celeste Sánchez González *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.*

DrC. Diadelis Remírez Figueredo *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.*

MC. Aymé Suárez Torra *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.*

Editores

Ing. Caridad del P. Manresa Ortega	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
Lic. Rolando Damanso Caballero (traductor de inglés)	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
MC. Tania Sánchez Ferrán	Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, Editorial Ciencias Médicas, Cuba.

Árbitros

DrC. Carmen Fernández Molina	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
DrC. Belkis Romeu Alvarez	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
MC. Lisette Pérez Ojeda	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
MC. Carmen Portuondo Sánchez	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
MC. Javier E. Vázquez Romero	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
MC. Diana Pereda Rodríguez	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.
MC. Yadirá Álvarez Rodríguez	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.

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

ANUARIO CIENTÍFICO CECMED

Teléfono: (+53) 7216 4100. Correo electrónico: anuario@cecmed.cu

Edición: MC. Tania Sánchez Ferrán
Diseño: D.I. José Manuel Oubiña González



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

Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. CP 11300.

Teléf.: (+53) 7 216 4100 Correo electrónico: cecmed@cecmed.cu Sitio web: <http://www.cecmed.cu>



EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

CENTRO NACIONAL DE INFORMACIÓN DE CIENCIAS MÉDICAS

Calle 23, No. 654 entre D y E, El Vedado. La Habana, Cuba. CP 10400.

Teléf.: (+53) 7 836 1893 Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu Sitio web: www.ecimed.sld.cu



• ANUARIO CIENTÍFICO •

Publicación Anual Especializada del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

SUMARIO / CONTENTS

Editorial

5/ La regulación sanitaria en el contexto de la COVID-19

Health regulation in the context of COVID-19

Olga Lidia Jacobo Casanueva

Artículo original

6/ Desarrollo del Laboratorio de Diagnosticadores del Laboratorio Nacional de Control en la evaluación de reactivos diagnosticadores 2016-2021

Development of the analytical evaluation of diagnostic reagents in the Center for the State Control of Drugs, Equipment and Medical Devices 2016-2021

Elva Rosa Carmona Toledo, Angélica García Arechavaleta, María del Carmen Reyes Vega, Ananidia Rivero Duperey, Diana Bebelagua Cruz, Carmen Fernández Molina

18/ Reingreso de donantes de sangre y plasma con falsa reactividad serológica: un reto a enfrentar

Readmission of blood and plasma donors with false serological reactivity: a challenge to face

Pedro Sánchez Frenes, María del Pilar Álvarez Castelló

30/ Confección y evaluación de la funcionalidad de un panel celular para el control analítico de reactivos hemoclasificadores en el Laboratorio Nacional de Control

Preparation and evaluation of the functionality of a cell panel for the analytical control of blood grouping reagents in the National Control Laboratory

María del Carmen Reyes Vega, Angélica García Arechavaleta, Ananidia Rivero Duperey, Elva Carmona Toledo, Diana Bebelagua Cruz, Carmen Fernández Molina

43/ Evaluación de los requisitos de calidad de los guantes quirúrgicos de látex empleados en los servicios de salud

Evaluation of the quality requirements of latex surgical gloves used in health services

Arismery Rizo Fernández, Armando Pérez Peña, Yamila Cedeño Valdez, Janette Peña Palomo, Silvia Cabrera Machado

63/ Desarrollo de recursos de actualización en reglamentación sobre farmacovigilancia, según la Organización Mundial y Panamericana de Salud

Development of resources for updating on Pharmacovigilance Regulation. World and Pan American Health Organization

Ana Laura Ferrer Hernández, Celeste Aurora Sánchez González

72/ Automatización de las actividades clave del Proceso de Reglamentación como herramienta de la mejora continua

Automation of key activities in the Regulation Process as a tool for continuous improvement

Miriam Bravo Vaillant, Celeste Sánchez González

115/ Experiencias del CECMED en la gestión de riesgos

Experiences on Risk Management at CECMED

Gretel Frias Ferreiro, Ana Mayra Ysa Sánchez

Presentación de proyecto

54/ Proyecto regional con autoridades reguladoras e industria farmacéutica para contribuir al acceso oportuno a medicamentos

Regional project with regulatory authorities and the pharmaceutical industry to contribute to the timely access to medicines

Celeste Aurora Sánchez González, Camilla Horta Gomes

Artículo de revisión

81/ Actualización sobre los medios de protección personal y las normativas para su regulación, en el entorno de la COVID-19

Update on personal protection means and rules for its regulation, in the context of COVID-19

Adriana Torrella González, Magda Herrero Fernández Mayor, Ernesto Suárez Rodríguez, Yadira Álvarez Rodríguez

90/ Mascarillas de protección respiratoria utilizadas en el entorno sanitario durante la COVID-19

Respiratory protection masks used in the healthcare environment during COVID-19

Adriana Torrella González, Magda Herrero Fernández Mayor, Ernesto Suárez Rodríguez, Yadira Álvarez Rodríguez

101/ Una aproximación a los aspectos regulatorios en las nanotecnologías

An approach to regulatory aspects in nanotechnologies

Olga Lidia Pérez Guevara, Luis Felipe Desdín García, Liudy García Hernández



• ANUARIO CIENTÍFICO •

Publicación Anual Especializada del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

<http://www.cecmec.med.cu>



EDITORIAL

La regulación sanitaria en el contexto de la COVID-19

El CECMED mantuvo la vitalidad de todos sus servicios en medio de la situación compleja de la pandemia, y enfocó su trabajo en brindar una atención priorizada y respuesta rápida a los procesos relacionados con la COVID-19.

La actuación rápida y eficiente durante la pandemia, mediante la optimización de los procesos reguladores, permitió aprobar el autorizo de uso en emergencias a medicamentos, vacunas, equipos y dispositivos médicos de fabricación nacional, tales como las vacunas Soberana 02, Soberana Plus y Abdala para su uso en la población adulta y pediátrica, medicamentos como el Itolizumab y Nasalferon, dos dispositivos médicos, el medio de transporte BTU y termómetros infrarrojos. Dos dispositivos médicos el VENTIPAD y CEA-NANO*RNA transitaron del autorizo de uso en emergencias emitido en el 2020, a obtener el registro sanitario en el 2021.

El acompañamiento regulatorio de los especialistas del CECMED a los candidatos vacunales estuvo presente en las etapas de investigación y desarrollo, los ensayos preclínicos, estudios clínicos, el estudio de intervención en grupos y poblaciones de riesgo, la intervención sanitaria y el autorizo de uso en emergencias de las vacunas, equipos y dispositivos médicos.

La pandemia marcó un cambio en el modo de actuación del CECMED: nuestro marco regulador sufrió las transformaciones necesarias para sustentar las actividades fundamentales; se aplicaron procedimientos de evaluación priorizados y rápidos para los trámites presentados; se realizaron encuentros técnicos con la industria, que tuvieron un impacto positivo en la estrategia de acortar los tiempos de evaluación; los análisis de riesgo-beneficio estuvieron presentes en cada etapa; y fueron aceptados paquetes de información y solapamiento de fases para avanzar más rápido en el desarrollo clínico de los productos. Sin embargo, todos estos procesos se realizaron cumpliendo los requisitos establecidos y con el rigor científico y técnico requerido en cada momento.

Los protagonistas de estos resultados son nuestros recursos humanos, caracterizados por su compromiso, dedicación y entrega a la labor que realizan, su competencia y profesionalidad, cada uno de ellos desde la posición que ocupan logran que esta institución tenga el prestigio y reconocimiento alcanzado.

Olga Lidia Jacobo Casanueva

Directora del CECMED



• ANUARIO CIENTÍFICO •

Publicación Anual Especializada del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

<http://www.cecmed.cu>



Artículo original

Desarrollo del Laboratorio de Diagnosticadores del Laboratorio Nacional de Control en la evaluación de reactivos diagnosticadores 2016-2021

Development of the analytical evaluation of diagnostic reagents in the Center for the State Control of Drugs, Equipment and Medical Devices 2016-2021

Elva Rosa Carmona Toledo^{1}, Angélica García Arechavaleta¹, María del Carmen Reyes Vega¹, Ananidia Rivero Duperey¹, Diana Bebelagua Cruz¹, Carmen Fernández Molina¹*

Palabras clave

diagnosticadores; hepatitis; sífilis; hemoclasificadores; NAT; COVID-19.

Resumen

Introducción: El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos realiza la liberación de lotes de los diagnosticadores clase de riesgo D. **Objetivo:** Describir el desarrollo del Laboratorio de Diagnosticadores en la evaluación de reactivos diagnosticadores en el periodo 2016-2021. **Métodos:** Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo y descriptivo del desarrollo del Laboratorio de Diagnosticadores desde sus inicios hasta la actualidad. Para ser consistentes se efectuó un análisis de los resultados obtenidos en la implementación de métodos de ensayos para la evaluación de diferentes diagnosticadores y se reflejaron los principales acontecimientos en la confección de paneles, las evaluaciones analíticas y la elaboración de la documentación. **Resultados:** Se implementaron los métodos de ensayo para la evaluación analítica de muestras de lotes de los diagnosticadores UMELISA® HBsAg PLUS, UMELISA® HCV, VDRL-Plus, RPR-Carbón, TPHA, Elecsys Syphilis/PreciControl Syphilis, SUMASIGNAL VHC y SUMASIGNAL VHB (un paso), Detección de contaminaciones por micoplasmas en muestras de cultivo de células de clase *Mollicutes*, reactivos hemoclasificadores (Anti-A, Anti-B, Anti-AB y Anti-D), Suero Antiglobulínico Humano (suero de Coombs), UMELISA SARS-CoV-2 IgM, UMELISA SARS-CoV-2 IgG y UMELISA Anti-SARS-CoV-2. **Conclusiones:** En el Laboratorio de Diagnosticadores se realizó la evaluación de muestras de lotes de diagnosticadores para el diagnóstico de hepatitis B, hepatitis C, sífilis, determinación de grupos sanguíneos, evaluación de medios de cultivo y detección de anticuerpos al SARS-CoV-2 de la COVID-19 en el periodo 2016-2021.

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

*Autor para la correspondencia: elva@cecmed.cu

ABSTRACT

Keywords

in vitro diagnostics; hepatitis; syphilis; hemoclassifiers; NAT; COVID-19.

Introduction: The Center for the State Control of Drugs and Medical Devices releases batches of risk class D diagnostics. **Objective:** To describe the development of the Diagnostics Laboratory in the evaluation of diagnostic reagents in the period 2016-2021. **Methods:** A longitudinal, retrospective and descriptive study of the development of the Laboratory of *in vitro* diagnostics from its beginnings to the present was carried out. To be consistent, an analysis of the results obtained in the implementation of test methods for the evaluation of different *in vitro* diagnostics was carried out and the main events in the preparation of panels, analytical evaluations and the preparation of documentation were reflected. **Results:** The test methods for the analytical evaluation of batch samples of the UME-LISA® HBsAg PLUS, UME-LISA® HCV, VDRL-Plus, RPR-Carbon, TPHA, Elecsys Syphilis/PreciControl Syphilis, SUMASIGNAL HCV and SUMASIGNAL VHB (one step), Detection of mycoplasma contamination in culture samples of Mollicutes class cells, hemoclassifying reagents (Anti-A, Anti-B, Anti-AB and Anti-D), Human Antiglobulin Serum (Coombs serum), UME-LISA SARS-CoV-2 IgM, UME-LISA SARS-CoV-2 IgG and UME-LISA Anti-SARS-CoV-2. **Conclusions:** In the Laboratory of *in vitro* diagnostics, the evaluation of samples of batches of *in vitro* diagnostics was carried out for the diagnosis of hepatitis B, hepatitis C, syphilis, determination of blood groups, evaluation of culture media and detection of antibodies to SARS-CoV-2 of COVID-19 in the period 2016-2021.

Recibido: 17/05/2021

Aceptado: 17/07/2021

INTRODUCCIÓN

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) establece requisitos regulatorios específicos que deben ser cumplidos para la distribución al Sistema Nacional de Salud (SNS) de los dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* (DMDIV), conocidos en Cuba como diagnosticadores, usados solos o en combinación, diseñados por el fabricante para el examen *in vitro* de muestras derivadas del cuerpo humano, fundamentalmente con el objetivo de proporcionar información para fines de diagnóstico, seguimiento o compatibilidad.^(1,2,3,4)

Antes del año 2000, el CECMED no contaba con laboratorios propios para llevar a cabo la evaluación analítica de estos productos.

Dada la importancia de la liberación de lotes de los diagnosticadores clase de riesgo D fue necesario coordinar la ejecución de esta actividad con diferentes laboratorios del país. Así, el Laboratorio de Investigaciones del SIDA (LISIDA) comenzó a apoyar al CECMED en esta función reguladora evaluando cada lote de diagnosticadores fabricado para la detección de anticuerpos del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) utilizados en los laboratorios, bancos de sangre y servicios de transfusiones de todo el país. El Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) comenzó a evaluar lotes de hemoclasificadores (diagnosticadores para la tipificación de los grupos sanguíneos A, B, O y RhD), algunos producidos en el país y otros importados, a partir del año 2005. Adicionalmente, el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) se sumó ese año a este grupo

de instituciones colaboradoras del CECMED mediante la evaluación analítica de los lotes de los diferentes diagnosticadores, nacionales e importados, diseñados para la detección de sífilis.⁽⁵⁾

En el año 2014 con la adquisición de una nueva sede para el CECMED, el Laboratorio Nacional de Control (LNC) amplió sus áreas de laboratorios para el análisis de diagnosticadores y de equipos y dispositivos médicos.⁽⁶⁾

El Laboratorio de Diagnosticadores comenzó a desarrollar su trabajo en el año 2014 estableciendo la infraestructura con el comienzo del entrenamiento y calificación de los especialistas e investigadores. Inició en el año 2016 un estudio colaborativo para la evaluación de las primeras muestras de lotes de los diagnosticadores UMELISA® HBsAg PLUS y UMELISA® HCV empleadas en la detección del virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), respectivamente, fabricados por el Centro de Inmunoensayo (CIE). Este mismo año se comenzó a evaluar por primera vez los diagnosticadores VDRL-Plus, RPR-Carbón y TPHA producidos por el Centro de Isótopos (CENTIS), empleados para la pesquisa y confirmación serológica de la sífilis en Cuba.⁽⁷⁾

Posteriormente, se incrementan otros ensayos para el diagnóstico de estas enfermedades (Elecsys Syphilis / PreciControl Syphilis), técnicas de ácidos nucleicos (NAT, por sus siglas en inglés) SUMASIGNAL VHB (un paso), SUMASIGNAL VHC y detección de contaminaciones por micoplasmas en muestras de cultivo de células de clase *Mollicutes*.

En el año 2019 comienza la evaluación de muestras de lotes para la clasificación de grupos sanguíneos y del suero antiglobulínico humano (suero de Coombs) y en el 2021 se introducen los diagnosticadores UMELISA SARS-CoV-2 IgM, UMELISA SARS-CoV-2 IgG y UMELISA anti-SARS-CoV-2.

El propósito de este trabajo es describir el desarrollo del Laboratorio de Diagnosticadores en la evaluación de reactivos diagnosticadores en el periodo 2016-2021.

MÉTODOS

Confección de Paneles de Referencia de Trabajo

UMELISA® HBsAg PLUS y UMELISA® HCV

Los diagnosticadores UMELISA® HBsAg PLUS y UMELISA® HCV son fabricados por CIE para el pesquaje del VHB y VHC, respectivamente.^(8,9)

Se confeccionaron tres paneles de referencia de trabajo (PRT) con muestras de plasma de diferentes niveles de reactividad, colectadas en el Banco de Sangre Provincial (BSP) de La Habana, para la implementación de estos métodos analíticos:

1. Panel de título mixto HBsAg: Las muestras de plasma fueron analizadas por los diagnosticadores UMELISA® HBsAg PLUS, Hepanostika HBsAg Ultra, Cobas® TaqScreen MPX Test versión 2.0 y por Cobas® Elecsys HBsAg II.
2. Panel de título mixto HCV: Las muestras de plasma fueron analizadas por los diagnosticadores UMELISA® HCV, Hepanostika anti-HCV, UMELOSA HCV cualitativo, Cobas® TaqScreen MPX Test versión 2.0 y por Cobas® Elecsys anti-HCV II.
3. Panel negativo: Se seleccionaron las muestras de plasma con resultados no reactivas al VHB, VHC, VIH y sífilis que se analizaron por diferentes diagnosticadores para corroborar que eran no reactivas a estas infecciones.^(10,11)

VDRL-Plus, RPR-Carbón, TPHA y Elecsys Syphilis / PreciControl Syphilis

Los diagnosticadores VDRL-Plus, RPR-Carbón, TPHA son producidos por CENTIS y el Elecsys Syphilis / PreciControl Syphilis fabricado por Roche Diagnostic GmbH (Alemania), para el diagnóstico serológico de sífilis en Cuba.⁽¹²⁾

Las muestras de sueros fueron colectadas en el BSP de La Habana, en el Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología (CPHEM) de La Habana y en los Centros Municipales (CMHEM) de Playa y Plaza. También se utilizaron muestras donadas por el IPK.

Se confeccionaron tres PRT compuestos por muestras de sueros con diferentes niveles de reactividad (reactivas, débiles reactivas y no reactivas). Estas fueron colectadas en el BSP de La Habana, en el Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología (CPHEM) de La Habana y en los Centros Municipales (CMHEM) de Playa y Plaza. Las muestras de suero fueron analizadas por los diagnosticadores VDRL-Plus, RPR-Carbón y TPHA. El protocolo de evaluación analítica de los estuches diagnósticos para la detección de sífilis se estandarizó con estos paneles confeccionados en el Laboratorio de Diagnosticadores.

SUMASIGNAL VHB (un paso) y SUMASIGNAL VHC

Los ensayos para cuantificar el ácido desoxirribonucleico (ADN) o carga viral de la hepatitis B son imprescindibles en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hepatitis B crónica. SUMASIGNAL VHB (un paso) es un sistema de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para la cuantificación del genoma del VHB, propuesto por el CIE.

SUMASIGNAL VHC es una prueba *in vitro* de amplificación de ácidos nucleicos para la cuantificación del ácido ribonucleico (ARN) del VHC en suero o plasma humano. Está destinado para el diagnóstico y tratamiento de la infección por el VHC.^(13,14,15)

Las muestras de material genético de diferentes concentraciones fueron obtenidas en el Instituto Nacional de Gastroenterología.

Hemoclasificadores y sueros antiglobulínicos humanos (suero de Coombs)

Los reactivos hemoclasificadores y el suero de Coombs se estandarizaron a través de un panel celular formado por muestras de eritrocitos reactivos preparados a partir de sangre humana de donantes con dotaciones de antígenos que permiten establecer un patrón de reactividad coincidente con los antígenos de diferentes grupos sanguíneos, los que son necesarios para la correcta detección de los anticuerpos eritrocitarios. En el Laboratorio de Diagnosticadores se comenzó a evaluar muestras de lotes de los hemoclasificadores anti-A, Anti-B, anti-AB y anti-D, además el suero de Coombs.⁽¹⁶⁾

UMELISA SARS-CoV-2 IgM, UMELISA SARS-CoV-2 Antígeno y UMELISA SARS-CoV-2

Los diagnosticadores UMELISA SARS-CoV-2 IgM, UMELISA SARS-CoV-2 Antígeno y UMELISA SARS-CoV-2 son fabricados por el CIE para la detección de anticuerpos al SARS-CoV-2 para el enfrentamiento a la pandemia de COVID-19.

La evaluación analítica de estos diagnosticadores se realizó con tres PRT de diferentes niveles de reactividad y un panel negativo con muestras de plasma sanguíneo de pacientes convalecientes de COVID-19 que se analizaron con los diagnosticadores UMELISA SARS-CoV-2 IgM, UMELISA

SARS-CoV-2 IgG y UMELISA Anti-SARS-CoV-2. Todas las muestras resultaron negativas a VHB, VHC y VIH y fueron colectadas en el BSP de La Habana.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El diagnóstico clínico, pesquiasaje o confirmación de agentes transmisibles por la sangre como el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), VHC y el *Treponema pallidum*, así como la identificación de los grupos sanguíneos, son actividades de gran importancia en los bancos de sangre, en los servicios de transfusiones y en otros laboratorios del SNS.

Como primer control, el CECMED establece requisitos generales y específicos que deben ser cumplidos por el fabricante y el titular de estos productos para que sea aprobada la Autorización de Comercialización de Diagnosticadores (ACD). Adicionalmente, para los diagnosticadores que se incluyen en la clase de riesgo D, efectúa el proceso de liberación de muestras de lotes de control regulatorio que consiste en evaluar cada lote como requisito indispensable y previo a la aprobación de su distribución. Para este proceso se tiene en cuenta, entre otros elementos, la verificación analítica del cumplimiento de las características funcionales específicas del diagnosticador.⁽¹⁷⁾

Evaluación de muestras de lotes de diagnosticadores

UMELISA® HBsAg PLUS y UMELISA® HCV

Las enfermedades infecciosas constituyen hoy día una de las causas de muerte más frecuentes en niños y adultos jóvenes, particularmente en el Tercer Mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la actual epidemia de hepatitis es uno de los problemas principales de salud a escala mundial, tanto por los millones de afectados como por el número de pacientes que llegan a desarrollar la enfermedad hepática crónica. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS mantienen a las hepatitis B y C bajo estricta vigilancia.⁽¹⁸⁾

Los diagnosticadores UMELISA® HBsAg PLUS y UMELISA® HCV son fabricados en Cuba por el CIE. Estos reactivos son de amplia utilización para el diagnóstico de la hepatitis B y hepatitis C que garantizan programas priorizados en Cuba como el Programa de Atención Materno Infantil (PAMI), Programa Nacional de Sangre (PNS), entre otros, para el control de la transmisión de enfermedades infecciosas a través de las transfusiones y donaciones de sangre. Estos diagnosticadores también son exportados a otros países.

El Laboratorio de Diagnosticadores confeccionó los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) PNO 12.003 DG Evaluación analítica de muestras de lotes de UMELISA HBsAg PLUS y UMELISA HCV y el PNO 12.004 DG Confección de paneles de suero y plasma para la evaluación de diagnosticadores, con sus correspondientes registros de ensayos.

En el año 2016, el Laboratorio de Diagnosticadores del LNC comenzó nueve Estudios Colaborativos del diagnosticador UMELISA® HCV y 10 del UMELISA® HBsAg PLUS para un total de 19.

A partir del segundo semestre de ese mismo año, abordó la evaluación analítica para la liberación de muestras de lotes de ambos diagnosticadores. Hasta el año 2021 se han evaluado 108 UMELISA® HCV y 119 UMELISA® HBsAg PLUS para un total de 227 diagnosticadores evaluados (Tabla 1).

Tabla 1 - Resultados de la evaluación analítica de los diagnosticadores UMELISA® HBsAg PLUS y UMELISA® HCV. 2016-2021

Diagnosticador	Ensayo colaborativo	Lotes evaluados	Total
UMELISA® HCV	9	99	108
UMELISA® HBsAg PLUS	10	109	119
Total	19	208	227

VDRL-Plus, RPR-Carbón, TPHA y Elecsys Syphilis / PreciControl Syphilis

La sífilis venérea constituye en la actualidad una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más frecuente y reemergente causada por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*.

La OMS recomienda la combinación de las pruebas serológicas VDRL-Plus y RPR-Carbón (pruebas no treponémicas) y TPHA (prueba treponémica) para lograr establecer el diagnóstico de esta entidad.⁽⁷⁾

La pesquisa y confirmación serológica de la sífilis requiere de diagnosticadores eficaces y seguros. El Laboratorio de Diagnosticadores implementa la evaluación analítica de los diagnosticadores de sífilis producidos por el CENTIS: VDRL-Plus, RPR-Carbón, TPHA y Elecsys Syphilis / PreciControl Syphilis de Roche Diagnostic GmbH (Alemania). En vista de ello se confeccionaron 3 PRT. Se implementó el PNO 12.006 DG Confección de paneles como material de referencia de trabajo para los diagnosticadores VDRL-Plus, RPR-Carbón, TPHA producidos por CENTIS, el PNO 12.007 DG Evaluación analítica de muestras de lotes de los diagnosticadores VDRL-Plus, RPR-Carbón, TPHA producidos por CENTIS y el PNO 12.008 DG Evaluación analítica de muestras de lotes del diagnosticador Elecsys Syphilis / PreciControl Syphilis.

El Laboratorio de Diagnosticadores ha realizado un total de cinco evaluaciones analíticas a diagnosticadores que detectan sífilis. También se realizaron dos Estudios Colaborativos de Elecsys Syphilis / PreciControl Syphilis (Tabla 2).

Además, se realizó un dictamen por Vigilancia de Equipos Médicos a dos lotes de VDRL-Plus provenientes de las provincias orientales.

Tabla 2 - Resultados de la evaluación analítica de los diagnosticadores para la detección de sífilis. 2019-2021

Diagnosticador	Estudio colaborativo	Lotes evaluados	Total
VDRL-Plus	0	1	1
RPR-Carbón	0	2	2
TPHA	0	2	2
Elecsys Syphilis/PreciControl Syphilis	2	0	2
Total	2	5	7

SUMASIGNAL VHB (un paso) y SUMASIGNAL VHC

Se confeccionó el PNO 12.009 DG Evaluación analítica de muestras de lotes de los diagnósticos SUMASIGNAL VHB (un paso) y SUMASIGNAL VHC. Se evaluó un total de tres diagnósticos: uno de SUMASIGNAL VHC y dos de SUMASIGNAL VHB (un paso) (Tabla 3).

Tabla 3 - Resultados de la evaluación analítica de los diagnósticos por NAT y UMEISA SARCS-CoV-2 IgG. 2019-2021

Diagnostificador	Estudio colaborativo	Lotes evaluados	Total
SUMASIGNAL VHC	0	1	1
SUMASIGNAL VHB (un paso)	0	2	2
Detección de micoplasma en cultivos celulares	0	0	0
UMELISA SARS-CoV-2 IgG	1	0	1
Total	1	3	4

Detección de micoplasma en cultivos celulares

Se aprobó por el Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) el PNO 12.005 DG Detección de contaminaciones por micoplasmas en muestras de cultivo de células mediante la técnica de la PCR Clase *Mollicutes*. Se realizaron experimentos para el diagnóstico de *Mycoplasma pneumoniae* por Light Mix Modular *M. pneumoniae*, detección de contaminaciones por micoplasmas en muestras de cultivo de células BHK-21 y Hep2C, análisis de muestras de ADN de *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. fermentans*, *M. hyorhinis* y *A. laidlawii* por PCR a punto final y PCR en tiempo real con SyberGreen (Tabla 3).

Diagnósticos hemoclasificadores y suero de Coombs

Los hemoclasificadores son diagnósticos que permiten utilizarse en la identificación de los grupos sanguíneos, para asegurar la compatibilidad inmunológica de la sangre, los componentes sanguíneos, las células, tejidos u órganos destinados a la transfusión o trasplante. Dichos reactivos se clasifican dentro del grupo de mayor riesgo (clase de riesgo D) por su impacto en la salud del paciente y en la comunidad, en caso de producirse un fallo en su funcionamiento.

El suero de Coombs reactivo se utiliza en el examen de sangre que se realizan en inmunología y hematología, el suero reacciona con inmunoglobulina o complementos ligados a las superficies de los hematíes, provocando la aglutinación de las células sensibilizadas adyacentes.⁽¹⁹⁾

Se implementaron los procedimientos siguientes:

- PNO 12.001 DG Evaluación analítica para muestras de lotes de los reactivos hemoclasificadores del sistema ABO (anti-A, anti-B y anti-AB).

- PNO 12.002 DG Evaluación analítica para muestras de lotes del reactivo hemoclasificador anti-D.
- PNO 12.010 DG Evaluación analítica para muestras de lotes de los sueros antiglobulínicos humanos (suero de Coombs).
- PNO 12.011 DG Procedimiento para la conformación del panel celular de inmunohematología.
- PNO 12.012 DG Procedimiento para la congelación y descongelación de eritrocitos del panel de inmunohematología.
- PNO 12.013 DG Procedimientos utilizados en inmunohematología.
- PNO 12.014 DG Procedimiento para la preparación de soluciones del Laboratorio Diagnósticos.

Cuando el Laboratorio de Diagnosticadores asume la evaluación analítica de los hemoclasificadores y el suero de Coombs como un nuevo diagnosticador, se capacita al personal afín a la especialidad, con entrenamiento teórico y práctico en la actividad. La evaluación analítica de estos comenzó con 18 Estudios Colaborativos en el año 2019 y ha continuado hasta el 2021 con un total de 185 muestras de lotes evaluados (Tabla 4).

Tabla 4 - Resultados de la evaluación analítica de los hemoclasificadores y suero de Coombs. 2019-2021

Diagnosticador	Estudio colaborativo	Lotes evaluados	Total
Anti-A	4	35	39
Anti-B	4	33	37
Anti-AB	3	29	32
Anti-D	6	45	51
Suero de Coombs	1	25	26
Total	18	167	185

UMELISA SARS-CoV-2 IgM, UMELISA SARS-CoV-2 Antígeno y UMELISA SARS-CoV-2

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección respiratoria causada por el nuevo virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).⁽²⁰⁾

La COVID-19 es la pandemia de más rápido crecimiento en los tiempos modernos e impone la necesidad de contar con pruebas serológicas que permitan investigar la respuesta de anticuerpos de los individuos, a pesar de que la confirmación de la enfermedad en fase aguda se realiza por RT-PCR.

El diagnóstico serológico se ha convertido en una importante herramienta para conocer la extensión de la COVID-19. Los diagnosticadores Anti-SARS-CoV-2 son ensayos inmunoenzimáticos indirectos para la detección de anticuerpos IgG e IgM en muestras de suero o plasma humano.

En el Laboratorio de Diagnosticadores se efectuó la implementación de estos diagnosticadores. Se confeccionó el PNO 12.016 DG Evaluación analítica de muestras de lotes de UMELISA SARS-CoV-2 IgM, UMELISA SARS-CoV-2 IgG y UMELISA Anti-SARS-CoV-2 y se realizó un estudio colaborativo de UMELISA SARS-CoV-2 IgG (Tabla 3).

En la figura se muestran los resultados de evaluaciones analíticas realizadas en el Laboratorio de Diagnosticadores a las muestras de lotes de los diagnosticadores en Cuba en el periodo comprendido entre el año 2016 y 2021.

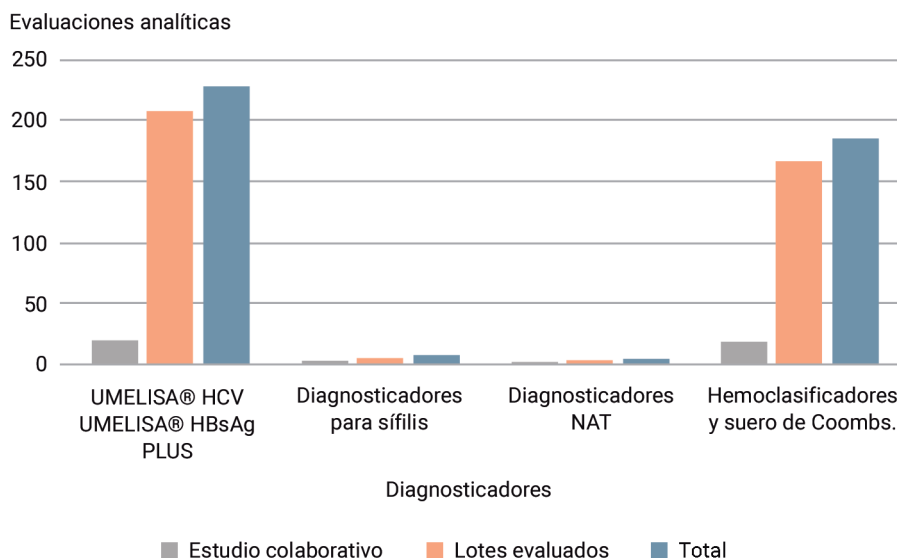


Fig. - Resultados de evaluaciones analíticas realizadas en el Laboratorio de Diagnosticadores. 2016-2021.

Otras actividades

El Laboratorio de Diagnosticadores realizó, además, los ensayos como parte de controles de calidad externos de las determinaciones de química clínica con el equipo Autoanalizador Químico New-INLAB 240 en colaboración con el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras y la firma comercial CPM, la que culminó con resultados satisfactorios.

Se realizaron cinco dictámenes técnicos documentales como respuesta a evaluaciones de registro de hemoderivados: Gammaraas, Wilate, Nuwid (Factor VIII humano recombinante) y Rhesonativ.

Durante esta etapa se confeccionaron y aprobaron por el SGC del CECMED 16 PNO, 42 registros de ensayos, 11 instructivas y un diagrama de flujo, correspondientes a la evaluación analítica de los diagnosticadores que se evalúan.

En el periodo analizado se han presentado tres publicaciones y seis trabajos en fórum y jornadas científicas relacionados con el trabajo desarrollado en el Laboratorio de Diagnosticadores.

Como resultados de este trabajo podemos concluir que el Laboratorio de Diagnosticadores que pertenece al Laboratorio Nacional de Control del CECMED ha incrementado su respuesta analítica y ampliado los servicios que brinda. Cuenta con un personal suficiente, calificado y en constante actualización de los conocimientos en correspondencia con altos estándares de calidad. Continúa trabajando en la búsqueda de alternativas e introducción de nuevas metodologías de análisis que le permitan ampliar capacidades.

Agradecimientos

A los colaboradores del Banco de Sangre Provincial de La Habana, Centros Municipales de Higiene, Epidemiología y Microbiología y Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, Laboratorio de Investigaciones del SIDA, Instituto de Hematología e Inmunología y el Instituto Nacional de Gastroenterología que han colaborado en el desarrollo del Laboratorio de Diagnosticadores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NC-ISO 23640: 2018 Dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*. Evaluación de la estabilidad de los reactivos para diagnóstico *in vitro* (ISO 23640: 2011, IDT). La Habana; 2018 [Acceso 07/09/2021] p. 8. Disponible en: <https://www.ncnorma.cu/index.php/component/send/25-normas/176-nc-iso-23640>
2. CECMED. Regulación D 60-2018. Liberación de lotes de diagnosticadores. La Habana: CECMED; 2018 [Acceso 07/09/2021]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_II_diagnosticadores_0.pdf
3. CECMED. Regulación D-08-13. Requisitos para la autorización de comercialización de los diagnosticadores. La Habana: CECMED; 2013 [Acceso 07/09/2021]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_II_diagnosticadores_0.pdf
4. NC 376: 2021 Terminología sobre laboratorios clínicos y diagnosticadores. La Habana; 2021. [Acceso 12/09/2021]. Disponible en: <https://especialidades.sld.cu/higienepidemiologia/2022/01/27/normas-cubanas-publicadas-y-sustituidas-durante-el-mes-de-diciembre-de-2021/>
5. Morejón Campa M, Núñez Núñez L. Momentos del Sistema Regulador de los diagnosticadores en Cuba. Anuario Científico CECMED. 2019 [Acceso 12/09/2021];17:31-6. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/CECMED2019%20r.pdf>
6. Figueras-Ferradás L. Desarrollo y fortalecimiento de la función reguladora en el Laboratorio Nacional de Control del CECMED. Anuario Científico CECMED. 2019 [Acceso 12/09/2021];17:18-24. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/CECMED2019%20r.pdf>
7. Rodríguez I, Espinosa Y, Echevarría E. Diagnosticadores seguros para la sífilis venérea en Cuba. BOLI-PK. 2020 [Acceso 12/09/2021];30(35):274-80. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/ipk/publicaciones-del-ipk-en-este-2021/>

8. CIE. Instrucciones para el uso del producto UMELISA HBsAg Plus. Centro de Inmunoensayo (CIE). 3.^a ed. La Habana; 2016 [Acceso 08/09/2021]. Disponible en: <http://www.tecnosuma.com/Informacion/htm/UM2031.htm>.
9. CIE. Instrucciones para el uso del producto UMELISA HCV. Centro de Inmunoensayo (CIE). 3.^a ed. La Habana; 2016 [Acceso 07/09/2021]. Disponible en: [http://www.tecnosuma.com/Informacion/Inserts%20\(PDF\)-/UMELISA%20HCV.pdf](http://www.tecnosuma.com/Informacion/Inserts%20(PDF)-/UMELISA%20HCV.pdf).
10. García Arechavaleta A, Carmona Toledo E, Rivero Duperey A, Bebelagua Cruz D, Reyes Vega MC, Fernández Molina C. Confección de paneles in-house para la evaluación analítica de los diagnosticadores para hepatitis B y hepatitis C. Anuario Científico del CECMED. 2018 [Acceso 12/09/2021];19:57-62. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario_del_cecmed_2018r.pdf Rev CECMED 2020; 18: 3-5.
11. WHO. Technical Guidance Series (TGS) for WHO Prequalification - Diagnostic Assessment Panels for quality assurance and quality control of in vitro diagnostic medical devices. World Health Organization; 2017 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259408/WHO-EMP-RHT-PQT-2017.10-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Espinosa Y, Rojas AM, Rodríguez I. Exactitud del diagnóstico serológico de sífilis venérea en laboratorios de Cuba. Rev Cubana Hig y Epidemio. 2021 [Acceso 04/08/2021];58. Disponible en: <http://www.revepidemiología.sld.cu>
13. Armas Cayarga A, Perea Hernández Y, González González YJ, Figueredo Lago JE, Valdivia Álvarez IY, Gómez Cordero I, et al. Performance characteristics of a fast-real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. Biologicals. 2019;58:22-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.01.003>
14. Valsamakis A. Molecular Testing in the Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B. Clin Microbiol Rev. 2007;20(3):426-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00009-07>
15. Datta S, Chatterjee S, Veer V. Recent advances in molecular diagnostics of hepatitis B virus. World J Gastroenterol. 2014;20(40):4615-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14615>
16. CECMED. Regulación No. D 59-2021. Requisitos de los diagnosticadores utilizados en inmunohematología. La Habana: CECMED; 2021 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_D59-21.pdf
17. CECMED. Regulación No. 50-2012. Clase de riesgo de los diagnosticadores. La Habana: CECMED; 2012 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_50-12.pdf
18. OPS. La respuesta de salud pública en la Región de las Américas. Ginebra: OPS/OMS; 2016 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31447/9789275319291-spa.pdf>
19. Reyes Vega MC, García Arechavaleta A, Rivero Duperey A, Carmona Toledo ER, Bebelagua Cruz D, Fernández Molina C. Confección y evaluación de la funcionabilidad de un panel celular para el control analítico de reactivos hemoclasificadores en el Laboratorio Nacional de Control. Anuario Científico del CECMED. (En prensa).

20. Wang C. A novel coronavirus outbreak of global health concern. The Lancet. 2020 [Acceso 04/02/2021];395(10223):470-3. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30185-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30185-9/fulltext)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Elva Rosa Carmona Toledo <https://orcid.org/0000-0002-8274-0824>: Conceptualización, análisis formal, investigación, visualización, redacción - borrador original.

Angélica García Arechavaleta <https://orcid.org/0000-0001-7008-4308>: Curación de datos, análisis formal, investigación, validación, visualización, redacción - borrador original.

María del Carmen Reyes Vega <https://orcid.org/0000-0001-5301-560X>: Curación de datos, investigación, validación, visualización, redacción - borrador original.

Ananidia Rivero Duperey <https://orcid.org/0000-0002-4887-5039>: Curación de datos, investigación, software, visualización.

Diana Bebelagua Cruz <https://orcid.org/0000-0002-4776-1064>: Curación de datos, investigación, software, visualización.

Carmen Fernández Molina <https://orcid.org/0000-0001-6296-9712>: Curación de datos, investigación, metodología, supervisión, visualización, redacción - revisión y edición.



Artículo original

Reingreso de donantes de sangre y plasma con falsa reactividad serológica: un reto a enfrentar

Readmission of blood and plasma donors with false serological reactivity: a challenge to face

Pedro Sánchez Frenes^{1}, María del Pilar Álvarez Castelló²*

Palabras clave

donante de sangre; donante de plasma; pesquisaje; falso reactivo.

Keywords

blood donor; plasma donor; screening; false reagent.

Resumen

Introducción: Los resultados falsos positivos en los ensayos de tamizaje para enfermedades infecciosas en los servicios de sangre limitan la optimización de recursos por pérdidas de donantes y de componentes sanguíneos, y sitúan a esos servicios ante el dilema de rechazar temporal o definitivamente a esos individuos. **Objetivos:** Revisar en la base documental normativa para la actividad de los bancos de sangre en Cuba y en el entorno internacional, lo referido al reingreso de donantes de sangre y plasma con falsa reactividad serológica; alertar a los decisores sanitarios del país sobre esta problemática; y proponer elementos para la construcción de algoritmos de trabajo que contribuyan a robustecer los actuales procedimientos cubanos. **Resultados:** Aunque Cuba posee una exhaustiva base documental normativa para los bancos de sangre, existen brechas para realizar de forma segura el reingreso de donantes con falsa reactividad en las condiciones concretas del Sistema Nacional de Salud cubano. Para ello se debe considerar el consentimiento y la voluntariedad expresa del donante y disponer de sistemas de calidad robustos, así como de una logística de laboratorio para el reensayo por métodos de pesquisaje apropiados y una evaluación epidemiológica y clínica exhaustiva del individuo que demuestre su aptitud clínica para la donación de sangre.

Abstract

Introduction: False positive results in screening tests for infectious diseases in blood services limit the optimization of resources due to losses of donors and blood components and place these services in the dilemma of temporarily or definitively rejecting these individuals. **Objectives:**

¹Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos. Cienfuegos, Cuba.

²Unidad Empresarial de Base Sueros y Hemoderivados, Empresa Laboratorios AICA, BioCubaFarma. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: pedrosf@jagua.cfg.sld.cu

Review in the normative documentary base for the activity of blood banks in Cuba and in the international environment, what refers to the re-entry of blood and plasma donors with false serological reactivity. Alert health decision-makers in the country about this problem. Propose elements for the construction of work algorithms that contribute to strengthen the current Cuban procedures. **Results:** Although Cuba has an exhaustive normative documentary base for blood banks, there are gaps to safely re-enter donors with false reactivity under the specific conditions of the Cuban National Health System. For this, the express consent and voluntariness of the donor must be considered, as well as robust quality systems, as well as laboratory logistics for re-testing using appropriate screening methods and a comprehensive epidemiological and clinical evaluation of the individual that demonstrates their clinical aptitude for blood donation.

Recibido: 10/05/2021

Aceptado: 17/06/2021

INTRODUCCIÓN

El suministro adecuado y seguro de sangre es esencial para la medicina moderna y tanto los componentes sanguíneos para transfusión, como los derivados plasmáticos y celulares, constituyen herramientas terapéuticas de inestimable valor.^(1,2) Sin embargo, la transfusión de sangre y el uso de sus derivados son procedimientos que no están exentos de riesgos. La transmisión de infecciones es una de sus complicaciones más temidas en la actualidad.⁽³⁾

La descripción del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida y su relación con la transfusión de sangre en los inicios del decenio de 1980 representó uno de los peores incidentes de la terapia moderna. Este hecho demostró los peligros potenciales y la necesidad de introducir medidas preventivas y un control regulador a esta práctica, lo que propició una revolución en el pensar y el hacer de las actividades en los bancos de sangre.^(3,4)

A partir de entonces, se desarrollaron de manera sucesiva diversas metodologías para ser aplicadas en los procesos de la cadena transfusional. Esto permitió que el riesgo de utilizar sangre contaminada se redujera hasta límites aceptables.^(3,4) Entre estas, la introducción de métodos de laboratorio serológicos y de detección de ácidos nucleicos (NAT, por sus siglas en inglés) con especificidades y sensibilidades crecientes han desempeñado un papel fundamental en ese propósito; pero también han conducido, de forma adicional, a la ocurrencia de resultados falsos positivos en los ensayos.^(3,5,6)

De esta manera, un resultado positivo en una prueba de pesquiasaje serológico podría sugerir una infección asintomática en el donante o la existencia de otros factores interferentes que derivan en un resultado falso positivo. Entre estos, la posible reactividad inespecífica o cruzada debido a diversas condiciones médicas del donante, o a circunstancias generadas por errores técnicos en la ejecución de los ensayos de laboratorio⁽⁵⁻¹⁰⁾ (Tabla 1).

Tabla 1 - Causas que favorecen la ocurrencia de falsos positivos en el tamizaje de donantes de sangre

Causas	
Médicas	Técnicas
<i>Reactividad no específica de anticuerpos:</i>	
Inmunizaciones recientes	<i>Preanalítica:</i>
Embarazo múltiple	Errores relacionados con la extracción, identificación y conservación de la muestra
Infecciones virales	<i>Analítica:</i>
Hepatopatías (cirrosis)	Desviaciones en el cumplimiento de los procedimientos analíticos
Hipergammaglobulinemias	Utilización de lavadores defectuosos, de dispositivos de pipeteo y de utensilios de laboratorio en condiciones inadecuadas
Enfermedades autoinmunes	<i>Posanalítica:</i>
Enfermedades alérgicas	Errores en el reporte del ensayo
Anticuerpos polirreactivos no específicos (predominantemente IgM por la unión débil a antígenos extraños)	Incorrecta interpretación de resultados de la prueba
Presencia de anticuerpos heterófilos	
<i>Terapia con transferencia pasiva de inmunoglobulinas:</i>	
Inmunoglobulina antihepatitis B	
Inmunoglobulina anti-HTLV	

Fuente: Elaborado por los autores a partir de las referencias bibliográficas 5, 6 y 10.

Con independencia del planteamiento anterior, las pruebas de pesquiasaje serológico frente a las confirmatorias posibilitan incrementar la seguridad transfusional. No obstante, las diferencias entre los resultados repetidamente positivos/reactivos en el pesquiasaje y negativos en la confirmación, limitan la optimización de recursos y conducen a pérdidas de donantes y de componentes sanguíneos que colocan a los servicios de sangre ante un nuevo dilema:

¿Qué hacer con los donantes de sangre con resultados falsos reactivos a los ensayos serológicos?, ¿Esa condición es una causa de invalidez transitoria o definitiva para donar?, ¿El reingreso de estos donantes con falsa reactividad modifica, de algún modo, la seguridad transfusional? Estas interrogantes deben responderse tomando en consideración los elementos analíticos, clínicos, epidemiológicos, sociales y de gestión para estas enfermedades, así como las condiciones concretas de los sistemas de salud.

El presente artículo constituye una aproximación teórica al tema mediante la revisión en la base documental reguladora y normativa para la actividad en los bancos de sangre en Cuba y en el entorno internacional, lo referido al reingreso de donantes de sangre y plasma con falsa reactividad serológica. El propósito es alertar a los decisores sanitarios sobre esta problemática y proponer elementos a considerar para la elaboración de algoritmos de trabajo que contribuyan a robustecer los actuales procedimientos cubanos.

DESARROLLO

Una mirada hacia los criterios para el reingreso de donantes falsos positivos en el entorno internacional

En muchos países y regiones, para el cumplimiento del principio de acceso universal a la transfusión de sangre segura, se requieren sistemas integrados que consideren la capacidad de convocatoria de donantes voluntarios y habituales, con criterios establecidos de selección, la realización de ensayos para enfermedades infecciosas y para la compatibilidad de los grupos sanguíneos, la preparación y almacenamiento de los productos sanguíneos de acuerdo con estándares de calidad establecidos, la aplicación de sistemas de distribución efectivos, y el uso clínico adecuado.^(1,2,11,12)

En sus recomendaciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) destaca los elementos señalados, así como la necesidad de incorporar sistemas de calidad efectivos, que incluyan el desarrollo y la implementación de estándares de calidad, disponer de sistemas documentales adecuados, asegurar el entrenamiento de todo el personal y la evaluación periódica del sistema.^(13,14)

En estas recomendaciones se enfatiza que ante la sospecha por la positividad de una prueba de pesquisaje, tiene que prevalecer la seguridad del paciente que va a recibir la sangre o derivados, por encima de cuestiones logísticas y económicas.⁽⁷⁻⁹⁾

A nivel mundial se reconoce, y es una preocupación, la existencia de donantes que resultan falsos positivos a un determinado marcador de infección; este hecho conduce a la pérdida de componentes sanguíneos que resultan esenciales para la hemoterapia, así como la exclusión de donantes, con sus consiguientes consecuencias para la persona, la familia y la institución que realiza la notificación.^(7,15-17)

Se constata en la literatura revisada que en diversos países se están dando pasos con vistas a asegurar la posibilidad de la reincorporación de donantes de sangre, los cuales hayan sido previamente rechazados por resultados falsos positivos.^(9,17)

La OMS recomienda que los donantes con resultados falsos positivos deben ser informados, reevaluados y temporalmente diferidos hasta que las pruebas de tamizaje resulten negativas. En ese momento pueden ser de nuevo aceptados para donar sangre.⁽¹³⁾

Asimismo, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA por sus siglas en inglés) ha establecido recomendaciones para la reentrada de donantes de sangre que previamente han sido excluidos temporalmente por resultar reactivos a la prueba de sífilis.⁽¹⁷⁾

Aproximación a los procedimientos, normas y regulaciones cubanas referidas al manejo de donantes con falsa reactividad serológica

Cuba, con un sistema de salud único a cargo del Estado cubano, que garantiza cobertura y acceso sin exclusiones, posee desde el año 1962 un Programa de Medicina Transfusional basado en la donación voluntaria de sangre.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Además, el país tiene una legislación sobre seguridad transfusional que establece el marco para promover la suficiencia y la disponibilidad oportuna de sangre, asegurar la

protección de los donantes y los receptores de sangre, así como para garantizar la calidad y seguridad de los componentes sanguíneos utilizados como material de partida en la industria biofarmacéutica.⁽²¹⁾

La base jurídica reguladora de la actividad en los bancos de sangre descansa en un conjunto de regulaciones, normas y procedimientos fundamentados sobre la base de criterios vigentes a nivel internacional, adaptados a las condiciones nacionales y teniendo en cuenta las recomendaciones de la OMS.⁽²¹⁾

En la tabla 2 se muestra una relación de las actividades contenidas en los documentos normativos vigentes en Cuba en el momento de redactar el presente artículo, de acuerdo con las áreas de trabajo de la cadena transfusional.⁽²²⁻³¹⁾ Se observa que, las normativas y las disposiciones reguladoras, contienen los requerimientos para el control de las actividades de obtención, procesamiento y transfusión de sangre, así como para la entrega de los materiales de partida a los fabricantes de medicamentos.

De forma particular, dentro de las actividades vinculadas con la identificación y el manejo de resultados falsos positivos en los individuos que han donado sangre, se hallan la selección médica de los donantes prospectivos, la certificación de sangre y la notificación de enfermedades. Estas se encuentran incluidas en los documentos normativos siguientes: *Resolución Ministerial n.º 101/08 (RM)*⁽²²⁾ y en los *Procederes para bancos de sangre y servicios de transfusión* del Ministerio de Salud Pública (PBST),⁽²³⁾ además en las regulaciones (M 74/14),⁽²⁵⁾ (M 91/20),⁽²⁷⁾ (9/2006),⁽²⁸⁾ (13/2000)⁽²⁹⁾ del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), autoridad nacional cubana para la regulación sanitaria.

Selección médica de los donantes prospectivos

De acuerdo con la RM,⁽²²⁾ los PBST⁽²³⁾ y la regulación M 74/14,⁽²⁵⁾ esta selección debe estar conformada por una entrevista semiestructurada, un riguroso examen físico y pruebas de laboratorio, que permitan valorar el estado de salud y la aptitud del individuo como donante. Además, se incluye en esta actividad, la revisión del historial del sujeto como donante, buscando los antecedentes de posibles desviaciones en los resultados de las pruebas serológicas y el entorno epidemiológico prevaeciente en la región o localidad.

En los dos primeros documentos se detallan, además, los requisitos que deben cumplir los individuos para donar sangre y los criterios de invalidez permanente o transitoria de aceptación, con el tiempo de aplazamiento para cada enfermedad o condición. Como complemento, la RM contiene los modelos a utilizar como historia clínica del donante y el consentimiento informado, junto a los datos clínicos y el interrogatorio.^(23,24)

En ese mismo sentido, en las regulaciones 9/2006⁽²⁸⁾ y 13/2000⁽²⁹⁾ se norman los requisitos particulares para la selección de donantes de plasmaféresis y los controles, inicial y periódico, para evaluar el estado de salud de esos individuos. Además, en el segundo documento se establece los requisitos para la inmunización de donantes con el objetivo de obtener plasma específico y cumplir los requisitos establecidos para la selección de donantes.

Tabla 2 - Actividades contenidas en los documentos normativos vigentes, según las áreas de la cadena transfusional. Cuba, abril de 2021

Actividades	Documentos normativos y regulatorios									
	RM ⁽²²⁾	PBST ⁽²³⁾	ABC ⁽²⁴⁾	74/14 ⁽²⁵⁾	73/14 ⁽²⁶⁾	91/20 ⁽²⁷⁾	9/2006 ⁽²⁸⁾	13/2000 ⁽²⁹⁾	6/2003 ⁽³⁰⁾	35/2003 ⁽³¹⁾
Donaciones										
Selección del donante	X	X		X			X	X		
Extracción de sangre		X		X		X	X			
Notificación de enfermedades		X		X						
Procesamiento										
Pruebas serológicas		X		X		X				
Pruebas inmunohematológicas		X		X		X				
Separación de componentes		X		X				X	X	X
Almacenamiento y distribución de la sangre y componentes										
Almacenamiento de la sangre		X		X				X	X	X
Distribución de la sangre		X		X				X	X	X
Transfusión										
Solicitud de la transfusión		X		X		X				
Consentimiento de la transfusión.		X		X		X				
Pruebas pretransfusionales		X		X		X				
Transfusión		X		X		X				
Comité de Transfusión		X		X		X				

Nota: Las filas sombreadas contienen las actividades relacionadas con la identificación y el manejo de resultados falsos positivos en donantes de sangre.
Fuentes: Elaborado por los autores a partir de las referencias 22 a la 31.

Certificación de la sangre

La certificación de la sangre se realiza con carácter obligatorio al 100 % de las donaciones, mediante el tamizaje serológico de enfermedades infecciosas para detectar anticuerpos contra los virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2 (VIH), antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgshB), anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC), y la detección indirecta de *Treponema pallidum*, como ha establecido el Ministerio de Salud Pública en los PBST⁽²³⁾ y el CECMED en las regulaciones M 74/14,⁽²⁵⁾ M 91/20,⁽²⁷⁾ 9/2006⁽²⁸⁾ y 13/2000⁽²⁹⁾.

Para ello se utiliza en todos los bancos de sangre del país la tecnología SUMA (TecnoSuma, La Habana Cuba),⁽³²⁾ procedimiento integral completamente cubano que incluye equipos, reactivos y *software*. De forma adicional, los diagnosticadores utilizados en la certificación de la sangre en Cuba están registrados ante el CECMED, son liberados lote a lote por dicha autoridad reguladora y aparecen clasificados dentro del grupo de mayor riesgo (clase D) por su potencialidad para causar daño al individuo y a la comunidad, en caso de producirse algún fallo en su desempeño.⁽³³⁾

Los algoritmos de comprobación de seguridad biológica para las muestras en los bancos de sangre están establecidos en las regulaciones M 91/20⁽²⁷⁾ y M 74/14⁽²⁵⁾ y en los PBST⁽²³⁾. Se define que las muestras se ensayen por duplicado y las que resulten positivas/reactivas o *border line* se repitan utilizando igual muestra y el mismo ensayo incluyendo, además, una muestra de la tubuladura de la bolsa de sangre. Se considera la donación positiva cuando dos de las tres pruebas realizadas tengan resultado positivo/reactivo.

En tal caso, se retira la unidad de sangre o sus componentes obtenidos a partir de la donación, las que serán retenidas durante la investigación que se practique y posteriormente eliminadas como material infeccioso. Asimismo, todas las donaciones del individuo implicado serán rastreadas y removidas del inventario o de la distribución, si se encuentran dentro del plazo de validez y la notificación a la industria para el rastreo retrospectivo.

Por el contrario, si el resultado de la repetición del ensayo serológico es negativo/no reactivo, la regulación M 91/20⁽²⁷⁾ precisa que el donante puede ser readmitido.

Para las muestras positivas, está estipulado la realización de pruebas adicionales confirmatorias. Para el ensayo del AgshB, se realiza un ELISA de neutralización en el banco de sangre (test confirmatorio) y para los exámenes de anticuerpos contra el VIH y el VHC están disponibles pruebas de *Western blot* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), respectivamente, en otras instituciones del sistema de salud.

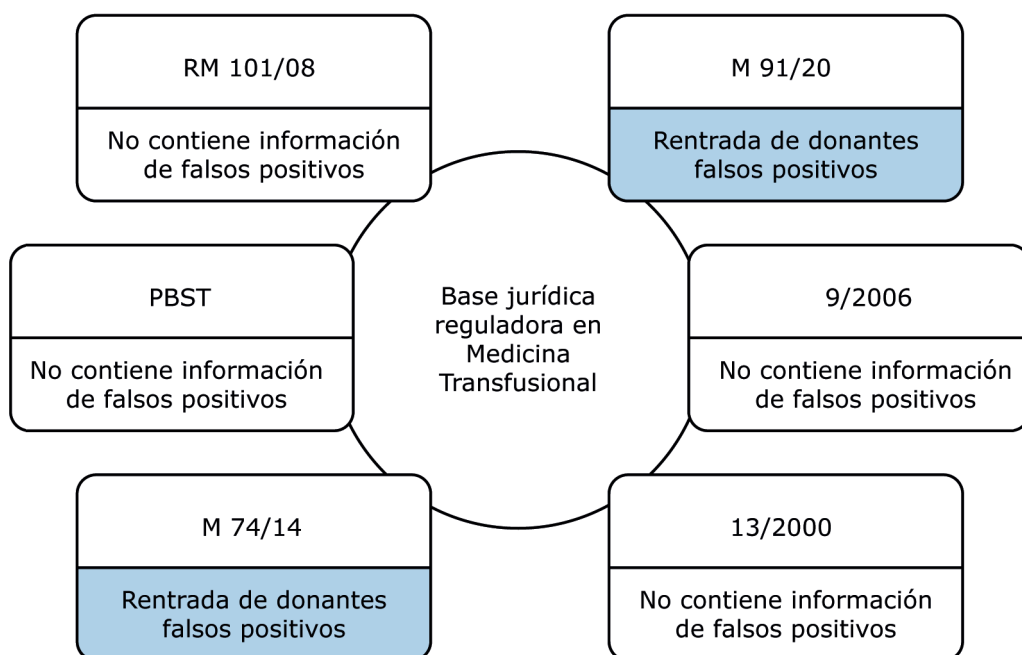
Notificación de enfermedades

En las regulaciones M 74/14,⁽²⁵⁾ M 91/20,⁽²⁷⁾ y 9/2006⁽²⁸⁾ se establece la notificación a los donantes de los resultados repetidamente reactivos o confirmados de las enfermedades estudiadas. Estos recibirán asesoría respecto a la conducta social a seguir, así como a su estatus como donante en el futuro.

En la regulación M 74/14⁽²⁵⁾ se deja abierta la posibilidad de reentrada de donantes excluidos, la cual estará adecuadamente justificada y documentada.

Aunque son variados los documentos normativos cubanos y numerosa la información contenida en ellas, solo dos de estas regulaciones del CECMED (M 74/14 y M 91/20)^(25,27) se refieren a la conducta a seguir con los donantes con falsa reactividad serológica en los ensayos de tamizaje. (Fig. 1). Oportuno resulta señalar que en ninguno de estos dos documentos se expone, de forma explícita, la conducta a seguir para el reintegro seguro de estos donantes, lo cual evidencia el vacío documental en la base normativa para las actividades de los bancos de sangre en Cuba.

Después de las consideraciones anteriores cabría formular la siguiente interrogante: ¿Qué elementos, desde las perspectivas analítica, clínica, epidemiológica, social y de gestión, deben tenerse en cuenta para aceptar el reingreso de los donantes falsos reactivos/positivos en las condiciones concretas del Sistema de Salud cubano?



Leyenda: PBST: Procederes para bancos de sangre y servicios de transfusión del Ministerio de Salud Pública.

Fuente: Elaborado por los autores a partir de las fuentes 22, 23, 25, 27, 28 y 29.

Fig. 1 - Información contenida en las disposiciones reguladoras y normativas sobre el reingreso de donantes de sangre y plasma con falsa reactividad serológica. Cuba.

Propuesta de elementos a considerar para elaborar un algoritmo de trabajo

Los autores reconocen que se deben considerar cinco pilares fundamentales para el proceso de reingreso de donantes de sangre o plasma que resultaron falsos reactivos a pruebas de pesquisaje, los cuales están contenidos en la figura 2.

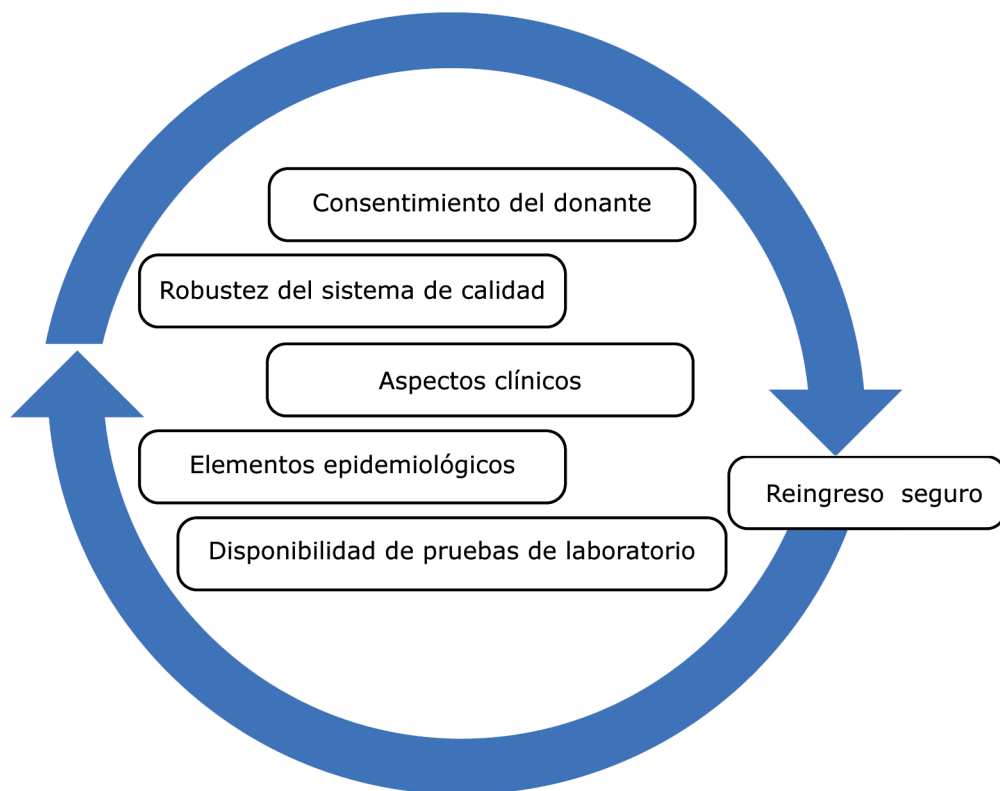


Fig. 2 - Pilares para el reingreso de donantes con falsa reactividad serológica.

De forma básica, se debe contar con el consentimiento y la voluntariedad expresa del donante para ser sometido a una reevaluación de su aptitud para donar sangre. Además, es imprescindible requerir de un sistema de calidad bien implementado en el banco de sangre, con vistas a asegurar una adecuada evaluación y manejo de los riesgos, así como garantizar la plena documentación de toda la evaluación y sus conclusiones.

Es necesario explorar en el individuo posibles situaciones o conductas de riesgos epidemiológicos y una evaluación clínica exhaustiva, con vistas a descartar posibles enfermedades infecciosas, autoinmunes, o de otras etiologías no identificadas previamente.

Por último, es imprescindible disponer de logística de laboratorio para el reensayo de muestras del individuo por métodos de pesquiasaje apropiados, como mínimo 6 meses después de los últimos ensayos reactivos, cuyos resultados deberán ser repetidamente no reactivos. Además de otros estudios complementarios que demuestren aptitud clínica para la donación de sangre.

Consideraciones finales

La existencia de donantes con resultados falsos positivos a un determinado marcador de infección constituye motivo de preocupación a nivel mundial por las consecuencias, que, en el orden individual y colectivo, conducen a las bajas de unidades de sangre total y componentes junto a la exclusión definitiva e innecesaria, en muchos casos, de donantes regulares.

Existe una exhaustiva base documental normativa para la actividad en los bancos de sangre en Cuba, que incluye el reconocimiento para reingresar a los donantes con falsa reactividad. No obstante, fueron identificadas brechas para realizar de forma segura esta actividad en las condiciones concretas del Sistema Nacional de Salud de Cuba.

Llenar ese vacío documental colocaría al Sistema de Salud en una mejor situación para decidir la conducta a seguir con los donantes con falsa reactividad serológica y saldar, de esa manera, el dilema ético de incluir o excluir de forma definitiva a estos individuos. Asimismo, contribuiría a perfeccionar la consejería posexclusión, con aumento en la retención y fidelización de los donantes y, por otra parte, incrementar la disponibilidad de la sangre segura tanto para la hemoterapia como para la industria biofarmacéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Epstein J, Seitz R, Dhingra N, Ganz PR, Gharehbaghian A, Spindel R, *et al.* Role of regulatory agencies. *Biologicals*. 2009;37:94-102.
2. Álvarez Castelló MP. Sistema Regulador de la Sangre en Cuba. Situación actual y propuesta de perfeccionamiento. [Tesis para optar por el título de Máster en Ciencias de la especialidad Tendencias de la Biotecnología Contemporánea]. La Habana: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Ministerio de Educación Superior; 2012.
3. Rivero Jiménez RA. Infecciones transmisibles por la sangre. En: Ballester Santovenia JM, Alfonso Valdés ME, Bencomo Hernández AA, Macías Abraham C. ABC en medicina transfusional. Guías clínicas. 2da ed. La Habana: Instituto de Hematología e Inmunología; 2016. p. 126-41.
4. Cortés Buevas A. Nuevas amenazas para los inventarios de sangre. En: Cortés Buevas A. Promoción de la donación voluntaria de sangre. Colombia: GCIAMT; 2017. p. 71-7.
5. Wiwanitkit V. Influenza vaccine and false-positive HBsAg results. *Transfusion and Apheresis Science*. 2014;50:309.
6. Vo MT, Bruhn R, Kaidarova Z, Custer BS, Murphy EL, Bloch EM. A retrospective analysis of false-positive infectious screening results in blood donors. *Transfusion*. 2016 February;56(2):457-465. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.13381>
7. Patiño Bedoya JA, Cortés Márquez MM, Cardona Arias JA. Seroprevalencia de marcadores de infecciones transmisibles por vía transfusional en banco de sangre de Colombia. *Rev Saúde Pública*. 2012;46(6):950-9.
8. Heredia-Salazar LM, Jiménez-Flores JE, Fernández-Mogollón JL, Poma-Ortiz J, Díaz-Vélez C. Proceso de atención a donantes de sangre con pruebas reactivas al tamizaje en un hospital de Lambayeque. *Rev Cuerpo Méd HNAAA*. 2018;11(2):95-101.
9. Bassetti-Soares E, Andrade CA, Lima-Martins MV, de Pinho AM, Barezani E, Carneiro-Proietti AB. Inconclusive HIV-1/2 Results: How Far Should Blood Centers Go? *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2001;5(3):161-2.

10. Kiely P, Hoad VC, Wood EM. False positive viral marker results in blood donors and their unintended consequences. *Vox Sanguinis*. 2018 [Acceso 23/04/2021];[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vox.12675>
11. Ramiro Cruz J. Transfusion Safety: Lessons learned in Ibero-American and considerations for their global applicability. *Int J Clin Transf Med*. 2019 [Acceso 5/10/2020]:723-37. Disponible en: <https://www.dovepress.com/transfusion-safety-lessons-learned-in-ibero-america-and-considerations-peer-reviewed-article-IJCTM>
12. León de González G. NAT: Experiencias a partir de su implementación, con especial mención a los países de América Latina. Programa Consulta al Experto. Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional. GCIAMT; 2020.
13. OMS. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations. Ginebra: OMS; 2010. [Acceso 10/03/2020]. Disponible en: <http://www.who.int/bloodsafety/ScreeningDonated-BloodforTransfusion.pdf>
14. OMS. Disponibilidad y seguridad de la sangre a nivel mundial. Ginebra: OMS; 2017 [Acceso 12/07/2021]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>
15. Steven Kleiman. False positive HIV-1 test results in a low-risk screening setting of voluntary blood donation. *JAMA*. 1998 September [Acceso 01/04/2021];280(12). Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/188011>
16. FDA. CBER. Recommendations for the requalification of blood donors deferred because of reactive tests results for antibodies to Human T-Lymphotropic Virus Types I and II (anti-HTLV-I/II). Draft Guidance for Industry; September 2018.
17. FDA. CBER. Recommendations for the screening, testing and management of blood donors and blood and blood components based on screening tests for Syphilis. Guidance for Industry; September 2014.
18. Ballester Santovenia JM. El Programa de Medicina Transfusional de Cuba. *Rev Panam Salud Publica*. 2003 Feb-Mar [Acceso 23/06/2020];13(2-3):[aprox. 14 p.]. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892003000200019
19. Morales Ojeda R, Mas Bermejo P, Castell-Florit Serrate P, Arocha Mariño C, Valdivia Onega NC, Druyet Castillo D, et al. Transformaciones en el sistema de salud en Cuba y estrategias actuales para su consolidación y sostenibilidad. *Rev Panam Salud Publica*. 2018 Abr;42:e25. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.25>
20. Pérez Ulloa LE. Programa Nacional de Sangre. Comité hospitalario de Medicina Transfusional. En: Ballester Santovenia JM, Alfonso Valdés ME, Bencomo Hernández AA, Macías Abraham C. ABC en medicina transfusional. Guías clínicas. 2da ed. La Habana: Instituto de Hematología e Inmunología; 2016. p.179-82.
21. Álvarez Castelló MP. Sistema regulador de la sangre en Cuba. *Anuario Científico CECMED*. 2019 [Acceso 3/04/2021]. Disponible en: <https://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/anuario/CECMED2019%20r.pdf>
22. MINSAP. Requisitos para la selección de donantes de sangre. Resolución Ministerial N.º 101/2008. La Habana: Ministerio de salud Pública; 2008.

23. Ballester Santovenia JM, Alfonso Valdés ME, Ballester Planes L, Bencomo Hernández A, Cortina Rosales L, Macías Abraham C, et al. Procedimientos para bancos de sangre y servicios de transfusión. La Habana: Ciencias Médicas; 2009.
24. Ballester Santovenia JM, Alfonso Valdés ME, Bencomo Hernández AA, Macías Abraham C. ABC en medicina transfusional. Guías clínicas. 2da ed. La Habana: Instituto de Hematología e Inmunología; 2016.
25. CECMED. Regulación N.º M 74/14. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de sangre. La Habana: CECMED; 2014. [Acceso 14/06/2020]. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_m_74-14.pdf
26. CECMED. Regulación No.73/14 M Buenas prácticas para Servicios Transfusionales. La Habana: CECMED; 2014. [Acceso 18/07/2020]. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_m_73-14.pdf
27. CECMED. Regulación M 91/20. Especificaciones de calidad de la sangre obtenida por donación y de sus componentes. La Habana: CECMED; 2020.
28. CECMED. Regulación N.º 9/2006. Obtención de plasma humano mediante plasmaféresis productiva automatizada. La Habana: CECMED; 2006.
29. CECMED. Regulación N.º 13/2000. Inmunización de donantes de plasma específico. La Habana: CECMED; 2000.
30. CECMED. Regulación N.º 6/2003. Requisitos de los concentrados leucocitarios humanos como materia prima para la industria farmacéutica. La Habana: CECMED; 2003.
31. CECMED. Regulación N.º 35/2003. Requisitos del plasma humano como materia prima farmacéutica. La Habana: CECMED; 2003.
32. Tecnosuma Internacional [sitio web en Internet]. Tecnosuma Internacional S.A. La Habana: Centro de Inmunoensayo. [Acceso 18/07/2020]. Disponible en: <http://www.tecnosuma.com/TecnoSuma.htm>
33. Morejón Campa M, Núñez Núñez L. Momentos del sistema regulador de los diagnosticadores en Cuba. Anuario Científico CECMED. 2019 [Acceso 3/04/2021]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/CECMED2019%20r.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Pedro Sánchez Frenes <https://orcid.org/0000-0002-2088-3723>: Conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, administración de proyecto, visualización, redacción - borrador original.

María del Pilar Álvarez Castelló <https://orcid.org/0000-0001-7300-1248>: Conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, redacción - revisión y edición.



Artículo original

Confección y evaluación de la funcionabilidad de un panel celular para el control analítico de reactivos hemoclasificadores en el Laboratorio Nacional de Control

Preparation and evaluation of the functionality of a cell panel for the analytical control of blood grouping reagents in the National Control Laboratory

María del Carmen Reyes Vega¹*, Angélica García Arechavaleta¹, Ananidia Rivero Duperey¹, Elva Carmona Toledo¹, Diana Bebelagua Cruz¹, Carmen Fernández Molina¹

Resumen

Palabras clave

paneles; eritrocitos;
anticuerpos irregulares;
diagnosticadores.

Introducción: El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos establece requisitos regulatorios específicos para los diagnosticadores clase de riesgo D, entre ellos los reactivos hemoclasificadores. **Objetivos:** Confeccionar un panel celular para el control analítico de los reactivos hemoclasificadores y evaluar su funcionabilidad a los 3 años de su confección. **Métodos:** Se colectaron 38 unidades de concentrado de eritrocitos en solución aditiva sin capa leucoplaquetaria y fueron fenotipados por método serológico para los sistemas de grupos sanguíneos ABO, Rh, Kell, Duffy, MNS, Kidd, Lewis, Lutheran, P, Xg y Hh. Se almacenaron en congelación (-70 °C) con glicerol al 40 % y a los 3 años se evaluó la funcionalidad a todas las muestras. **Resultados:** Se obtuvo un panel celular con presencia de antígenos eritrocitarios del sistema de grupos sanguíneos ABO (A₁, A₂, B, A₁B y A₂B), Rh (D, D^o, C, c, E, e, C^w) y antígenos de baja frecuencia de los sistemas Kell (K, k, Kp^a, Kp^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Kidd (Jk^a, Jk^b), Lewis (Le^a, Le^b), MNS (M, N, S, s), P (P₁), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Xg (Xg^a), Hh (H). El grado de reacción de aglutinación no disminuyó a los 3 años de congelado. Un ligero grado de hemólisis en el 34,9 % de las muestras no afectó la funcionabilidad del panel. **Conclusiones:** En el Laboratorio Nacional de Control se confeccionó y evaluó la funcionabilidad de un panel celular para la evaluación de los reactivos hemoclasificadores.

Abstract

Keywords

panels; erythrocytes;
irregular antibodies; in vitro
diagnostics.

Introduction: The Center for the State Control of Drugs and Medical Devices establishes specific regulatory requirements for risk class D diagnostics, including blood classifier reagents. **Objectives:** To make a cellular panel for the analytical control of hemoclassifying reagents and to evaluate

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

*Autor para la correspondencia: mcreyes@cecmec.med.cu

its functionality 3 years after its preparation. **Methods:** Thirty-eight units of erythrocyte concentrate in additive solution without buffy coat were collected and phenotyped by serological method for ABO, Rh, Kell, Duffy, MNS, Kidd, Lewis, Lutheran, P, Xg and Hh blood group systems. They were stored frozen (-70 °C) with 40% glycerol and after 3 years the functionality of all samples was evaluated. **Results:** A cell panel was obtained with the presence of erythrocyte antigens from the ABO blood group system (A₁, A₂, B, A₁B and A₂B), Rh (D, Du, C, c, E, e, C^w) and low frequency of systems Kell (K, k, Kp^a, Kp^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Kidd (Jk^a, Jk^b), Lewis (Le^a, Le^b), MNS (M, N, S, s), P (P₁), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Xg (Xg^a), Hh (H). The degree of agglutination reaction did not decrease after 3 years of freezing. A slight degree of hemolysis in 34.9% of the samples did not affect panel functionality. **Conclusions:** In the National Control Laboratory, the functionality of a cellular panel for the evaluation of hemoclassifying reagents was prepared and evaluated.

Recibido: 10/05/2021

Aceptado: 17/06/2021

INTRODUCCIÓN

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) establece requisitos generales y específicos que deben ser cumplidos por el fabricante de los dispositivos médicos para el diagnóstico *in vitro* (DMDIV), conocidos en Cuba como diagnosticadores, donde se incluyen los hemoclasificadores. Adicionalmente, efectúa el proceso de liberación de muestras de lotes de diagnosticadores, para este proceso se tiene en cuenta, entre otros elementos, la verificación analítica del cumplimiento de las características funcionales y organolépticas específicas del diagnosticador.⁽¹⁾

En tal sentido los hemoclasificadores son diagnosticadores diseñados que permiten ser utilizados en la identificación de los grupos sanguíneos, para asegurar la compatibilidad inmunológica de la sangre, los componentes sanguíneos, las células, tejidos u órganos destinados a la transfusión o trasplante. Dichos reactivos se clasifican dentro del grupo de mayor riesgo (clase de riesgo D) por su impacto en la salud del paciente y en la comunidad, en caso de producirse un fallo en su funcionamiento.⁽²⁾

Para realizar los controles necesarios que garanticen la eficacia, seguridad y calidad de estos reactivos es imprescindible disponer de un panel celular de eritrocitos con la presencia de antígenos de la gran mayoría de los sistemas de grupos sanguíneos, tanto de alta como de baja frecuencia.⁽³⁾

Un panel celular (PC) es un conjunto de muestras de eritrocitos reactivos preparados a partir de sangre humana de donantes con dotaciones de antígenos que permitan establecer un patrón de reactividad coincidente con los antígenos de diferentes grupos sanguíneos, los que son necesarios para la correcta detección de los anticuerpos eritrocitarios y su especificidad.⁽⁴⁾

El empleo de un PC de composición conocida es fundamental en los servicios modernos de hemoterapia, esencial en el control de reactivos hemoclasificadores y control de la técnica de antiglobulina humana. Además, se utilizan en la determinación de grupos sanguíneos ABO para garantizar una práctica segura de la trasfusión de sangre, en la detección e identificación

de aloanticuerpos irregulares, en el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune, estudios de hemólisis inducida por fármacos y enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido.⁽⁵⁾

En la verificación analítica de los diagnosticadores deben ser utilizados los paneles de referencia, que tienen como desventaja que son materiales biológicos obtenidos de poblaciones demográficamente diferentes y podrían no reflejar la frecuencia de antígenos presentes en la población cubana. Además, no se puede garantizar un uso sostenible de estos materiales de referencia debido al suministro limitado, son importados, de corta durabilidad y su costo es alto.⁽⁶⁾

La adecuada preservación de los PC ha sido una constante en el desarrollo de los Bancos de Sangre. En tal sentido, los dos métodos utilizados actualmente son: en soluciones líquidas y la criopreservación.

Las soluciones para la conservación de eritrocitos deben proporcionar el mantenimiento intacto del fenotipo eritrocitario y reducir los riesgos de desarrollo microbiano durante un tiempo prolongado, lo cual posibilita su uso para pruebas diagnósticas *in vitro*.

Existen diversas soluciones de conservación como son adenina, citrato, dextrosa (ACD), citrato, fosfato, dextrosa (CPD), solución salina fisiológica enriquecida con adenina, glucosa y manitol (SAG-M), entre otras. Estas actúan como anticoagulantes y preservantes; mientras que otras son aditivos que permiten mejorar su conservación, entre estos podemos mencionar el Alsever, Adsol y el Alsever modificado.⁽⁷⁾

Los PC se pueden conservar en congelación. Esta práctica ha existido por más de 50 años, sin embargo, no se emplea comúnmente porque su técnica es engorrosa, costosa y con un potencial riesgoso de contaminación bacteriana.

La criopreservación tiene como objetivo el mantenimiento de la viabilidad y funcionabilidad celular a temperaturas bajas. Para este fin se emplean agentes crioprotectores (ACP), sustancias hidrosolubles y de baja toxicidad, que disminuyen el punto eutéctico de una solución dada (punto en el cual una composición dada de A y B solidifica como un elemento puro), el descenso del punto eutéctico implica que se alcanzará una concentración dada de solutos a una temperatura menor, de forma que la célula estará más deshidratada y el gradiente osmótico al que estará sometido será menor.⁽⁸⁾

El objetivo de nuestro trabajo es confeccionar y evaluar la funcionabilidad de un panel celular para el control analítico de reactivos hemoclasificadores en el Laboratorio Nacional de Control (LNC).

MÉTODOS

Confección del panel celular

Se colectaron 38 unidades de concentrado de eritrocitos en solución aditiva sin capa leucoplaquetaria (CEAD) de diferentes donantes, previo consentimiento informado. Fueron trasladadas desde los Bancos de Sangre hasta el LNC verificando las medidas de seguridad y conservación de la cadena de frío. Se garantizó la calidad y seguridad de las muestras obtenidas, cumpliendo con los requisitos vigentes para la donación de sangre y mostraron resultados negativos en las pruebas de detección de agentes transmisibles por la transfusión.

El tipaje celular a las unidades de CEAD se realizó a partir de una muestra del tubo de la bolsa; con hemoclasificadores monoclonales anti-A, anti-B, anti-AB, anti-D y el suero antiglobulínico

humano (suero de Coombs) fabricados por LABEX y SPINREACT S.A. En la determinación de los grupos sanguíneos diferentes del ABO se utilizaron reactivos donados por el Instituto de Inmunohematología (IHI) de las empresas Bio-Rad Medical DG y CE-INMUNODIAGNOSTIKA.

Se utilizaron eritrocitos de control del PC del Laboratorio de Inmunohematología del IHI y equipos y medios de medición calibrados y en periodo de validez.

Los procedimientos de identificación de antígenos eritrocitarios a cada muestra se realizaron por serología, empleando la técnica de hemoaglutinación en tubo y Prueba de antiglobulina indirecta (PAI), según las técnicas para la determinación de grupos sanguíneos establecidas por la Organización Mundial de la Salud.⁽⁹⁾

En la investigación se siguieron los procedimientos siguientes:

1. Determinación del grupo sanguíneo ABO a todas las muestras.
2. Determinación del antígeno A₁ a todas las muestras del grupo sanguíneo A.
3. Determinación del antígeno RhD a todas las muestras.
4. Determinación del antígeno D débil a las muestras que resultaron RhD negativo.
5. Prueba de antiglobulina directa (PAD) o prueba de Coombs directa a todas las muestras.
6. Ensayos de identificación de antígenos eritrocitarios a las muestras que resultaron negativas a la PAD.
7. Determinación del antígeno H a todas las muestras de los grupos sanguíneos A y O.
8. Determinación de los antígenos del sistema Rh (C, c, e, E, C^w), a las muestras RhD negativas y a todas las muestras del grupo sanguíneo O con RhD positivo.
9. Determinación de antígenos eritrocitarios de los grupos sanguíneos Kell (K, k, Kp^a, Kp^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Kidd (Jk^a, Jk^b), Lewis (Le^a, Le^b), MNS (M, N, S, s), P (P₁), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Xg (Xg^a) y Hh (H).

Congelación y descongelación de los eritrocitos

En el proceso de la congelación de los eritrocitos se utilizó como ACP el glicerol al 40 % para todas las muestras.

Al volumen de eritrocitos a congelar se le añadió la mitad de la solución de glicerol al 40 % gota a gota con agitación suave y constante, se mantuvo en reposo de 5 a 10 min a temperatura de 20 a 25 °C. Seguidamente se agregó de igual forma la otra mitad de la solución de congelación y se repitió la operación anterior. La mezcla se envasó en porciones de 1 mL en microtubos o tubos de crioconservación de 1,5 mL. Se identificó cada muestra con la etiqueta establecida y se almacenaron a - 70 °C.

Antes de proceder a usar los eritrocitos congelados, se seleccionó el código de la muestra y la cantidad de unidades necesarias para los ensayos a realizar, el concentrado de eritrocitos se descongeló exponiéndolo a temperatura de 20 a 25 °C, posteriormente se traspasó el volumen de eritrocitos descongelado a un tubo de reacción y se sometió a un proceso de desgliserolización añadiendo solución de glicerol al 12 %, se mezcló cuidadosamente y se centrifugó durante 3 min a 2000 rpm; a continuación se realizó un lavado con solución de glicerol al 5 %, otro lavado con cloruro de sodio hipertónico y finalmente dos lavados con solución salina al 0,9 %.

Evaluación de la funcionabilidad del panel celular

En la evaluación de la funcionabilidad de las 38 muestras del PC después de 3 años de congeladas se evaluaron las siguientes variables:

Expresión de los principales antígenos de las muestras del panel: Se evaluaron los antígenos A y B a las muestras de los fenotipos A, B y AB, respectivamente, el antígeno D a las muestras del grupo O RhD positivo, a las muestras O RhD negativo el antígeno Fy^a y a las muestras O RhD negativo con Fy^a negativo, el antígeno M.

Se midió el grado de reacción de la aglutinación presente en las muestras en tiempo cero (antes de la congelación) y posteriormente a los 3 años de crioconservadas.

Una vez descongeladas las muestras de eritrocitos se prepararon diluciones al 2 % con solución salina al 0,9 % y se empleó la técnica de hemoaglutinación en tubo: Se dispensaron 50 µL de la suspensión de eritrocitos al 2 % de cada una de las muestras en un tubo de reacción, se adicionó 50 µL de cada antisuero a probar, anti-A, anti-B, anti-D, anti-Fy^a y anti-M, según corresponde; se incubó 5 min a temperatura de 20 a 25 °C y se centrifugó 1 min a 1000 rpm. La determinación del antígeno Fy^a se realizó por la PAI. Las lecturas se realizaron sobre una lámpara o aglutinoscopio. El resultado positivo se determinó por la presencia de aglutinación y se anotó el grado de reacción de la aglutinación.

Grados de reacción de aglutinación según metodología utilizada por Aburto Almonacid A:⁽¹⁰⁾

4+: Botón único. Fondo claro. Sin eritrocitos libres.

3+: Varios aglutinados de gran tamaño. Fondo claro. Sin eritrocitos libres.

2+: Muchos aglutinados de mediano tamaño. Fondo claro. Sin eritrocitos libres.

1+: Numerosos aglutinados pequeños. Fondo turbio por eritrocitos libres.

±: Apenas la aglutinación es visible. Fondo turbio por eritrocitos libres.

0: Ausencia de aglutinación.

Evaluación del grado de hemólisis siguiendo la metodología de Sánchez Frenes P:⁽¹¹⁾ Se comprobó el grado de hemólisis cualitativo, por inspección visual del sobrenadante de la suspensión de eritrocitos.

Grado 0 - No hay hemólisis.

Grado I - Halo de 5 mm por encima de la capa de eritrocitos.

Grado II - Halo de 5 a 10 mm por encima de la capa de eritrocitos.

Grado III - Hemólisis total del sobrenadante.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Confección del panel

A partir de las 38 unidades analizadas se obtuvieron muestras con presencia de antígenos eritrocitarios frecuentes del sistema ABO (A₁, A₂, B, A₁B y A₂B), muestras con el antígeno D débil y muestras del grupo sanguíneo O con antígenos de los sistemas diferentes del ABO. En la tabla 1 se muestra la conformación del panel celular y la cantidad de muestras requerida para la evaluación de la potencia, especificidad y avidez de los reactivos hemoclasificadores. Por no considerarlo necesario no se describen las características completas del PC.

Tabla 1 - Panel celular para la evaluación de los reactivos hemoclasificadores en el LNC

Fenotipos	Código de la muestra (PIH)	Muestras requerida para la evaluación de potencia, especificidad y avidez			
		Anti-A	Anti-B	Anti-AB	Anti-D
A ₁ RhD+	05B y 07T	2	2	1	-
A ₁ ccddee	06T	-	-	-	1
A ₂ RhD+	26B	-	-	2	-
A ₁ B RhD+	01B, 03B, 06B, 07B, 20B, 27B	-	2	3	-
A ₁ B ccddee	14B	-	-	1	1
A ₂ B RhD+	02B, 08B	2	-	2	-
B RhD+	01T, 10B, 15B	2	2	2	-
B ccddee	12B	-	-	-	1
OccDee	05T, 28B, 32B	-	-	-	2
OCcDee	03T, 17B, 21B	-	-	-	1
OCCDee, K	09B	-	-	1	-
OCCDEe	29B, 30B	2	2	2	-
OCcDEe	02T	-	-	1	-
OccDEe	16B, 04T	-	-	-	1
OCcddee	18B	-	-	-	1
Occddee	13B, 19B	-	-	-	1
OCcD ^u ee	22B	-	-	-	-
OccD ^u ee	23B	-	-	-	1
A ₁ D Débil	04B, 11B, 24B, 25B	-	-	-	1

Ocho fenotipos del grupo sanguíneo O que expresan los antígenos H, Le^a, Le^b, K, k, Kp^b, P₁, D, C, c, E, e, C^w, M, N, S, s, Lu^a, Lu^b, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b y Xg^a fueron seleccionados para determinar la presencia de anticuerpos irregulares diferente a la especificidad de los reactivos hemoclasificadores. De ellos se escogieron para la evaluación de los hemoclasificadores anti-A, anti-B y anti-AB las muestras con código PIH 16B, PIH 03T, PIH 09B y adicionalmente las muestras PIH 05T y PIH 29B para completar la totalidad de los antígenos que no se encontraban presentes en las muestras seleccionadas. Las muestras del grupo O RhD negativas con presencia de antígenos diferentes del sistema ABO se seleccionaron para la evaluación del hemoclasificador anti-D (Tabla 2).

Tabla 2 - Muestras del panel celular para la determinación de anticuerpos irregulares

Reactivos	Muestras del panel
Anti-A, Anti-B, Anti-AB	PIH 16B, PIH 03T, PIH 09B, PIH 05T, PIH 29B
Anti-D	13B, PIH 18B, PIH 19B,

Evaluación de la funcionabilidad del panel celular

Al evaluar la funcionabilidad de los eritrocitos del PC para su uso *in vitro* se determinó en el 100 % de las muestras la expresión de los principales antígenos en tiempo cero y después de 3 años de conservados a - 70 °C (Fig. 1A y Fig. 1B).

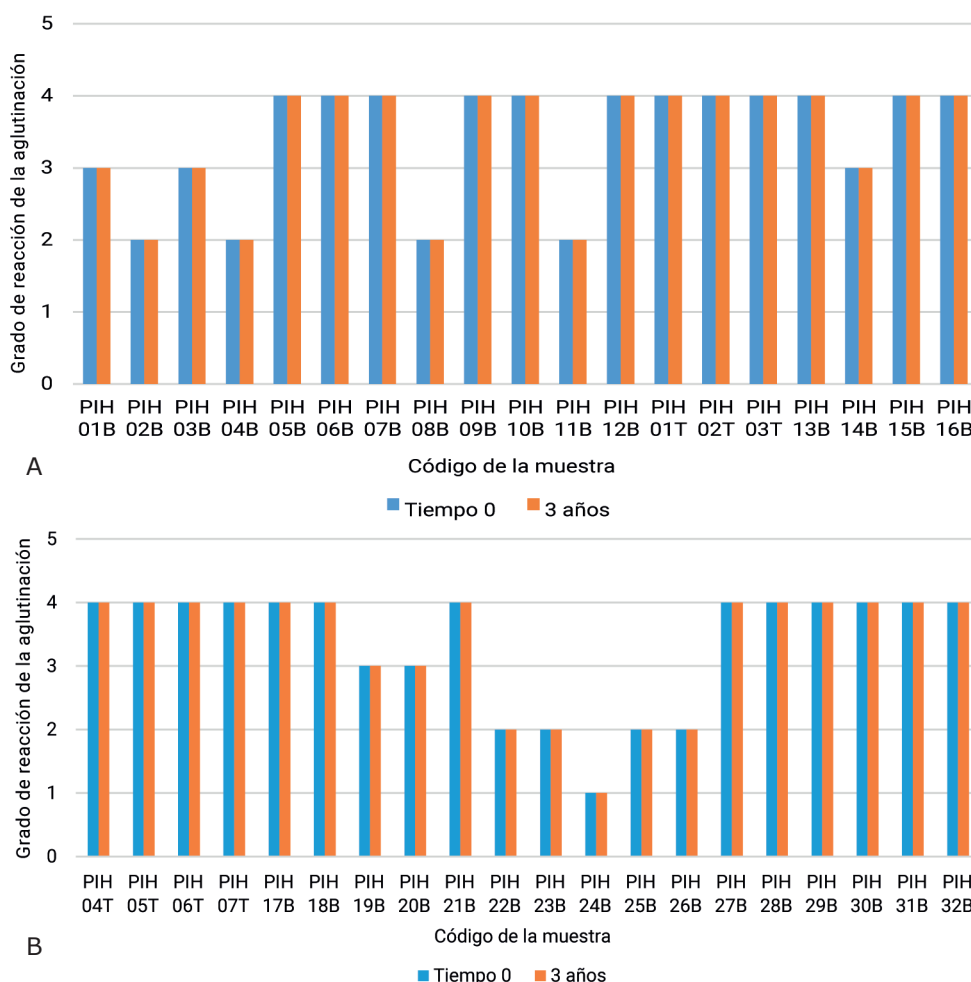


Fig. 1 - A - Evaluación de la expresión de los principales antígenos, antes de congelar (tiempo 0) y a los 3 años de congeladas a - 70 °C. (PIH 01B a PIH 16B). **B -** Evaluación de la expresión de los principales antígenos, antes de congelar (tiempo 0) y a los 3 años de congeladas a - 70 °C. (PIH 04T a PIH 32B).

En las 38 muestras (100 %) el grado de reacción de la aglutinación no disminuyó al evaluarlo 3 años después de congeladas a - 70 °C en comparación con el estudio inicial que se realizó antes de la congelación.

El grado de hemólisis se comprobó en el 100 % de las muestras a los 3 años de congeladas a - 70 °C, por el método de inspección visual del sobrenadante a la suspensión de eritrocitos. En 23 muestras (60,5 %) no se observó hemólisis (Grado 0). En 15 de ellas (39,4 %) se observó una ligera hemólisis (Grado I) y no se observaron muestras con hemólisis Grado II ni Grado III (Fig. 2A y Fig. 2B).

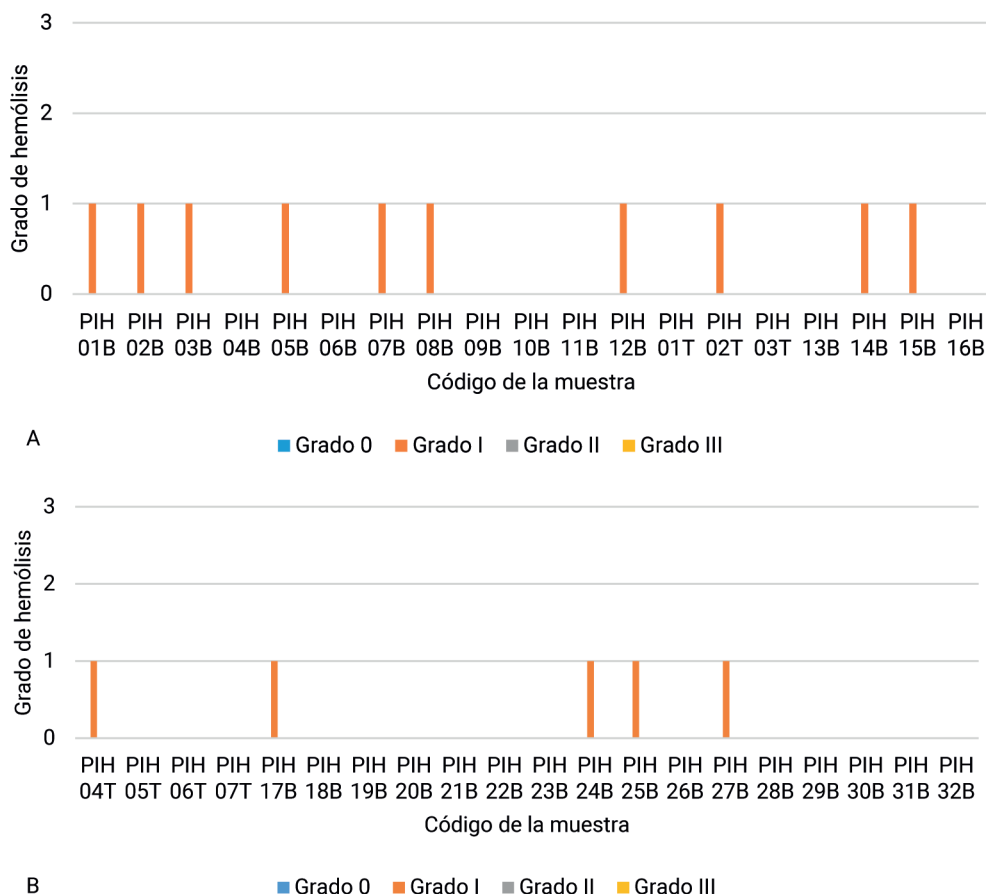


Fig. 2 - A - Evaluación del grado de hemólisis a los 3 años de congeladas (PIH 01B a PIH 16B). **B -** Evaluación del grado de hemólisis a los 3 años de congeladas (PIH 04T a PIH 32B).

Como ya se ha mencionado, los reactivos hemoclasificadores desempeñan un importante papel en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedades inmunohematológicas y en la calidad de las prácticas transfusionales, para evitar efectos indeseados que pondrían en riesgo la vida del paciente y la comunidad.⁽¹²⁾

El CECMED establece requisitos regulatorios específicos que deben ser cumplidos para estos diagnosticadores y su distribución al Sistema Nacional de Salud (SNS). A su vez, el LNC verifica el cumplimiento de los diagnosticadores durante el proceso de evaluación del desempeño y el control analítico de muestras de lotes de estos productos.⁽¹³⁾

Tanto las normas y guías internacionales como el CECMED establecen el uso de materiales de referencia internacionales, para la verificación analítica de los diagnosticadores. El suministro restringido y su elevado costo limitan su utilización en el trabajo del laboratorio, por lo que fue necesario confeccionar un PC para la verificación analítica de lotes de hemoclasificadores.⁽¹⁴⁾

En nuestro estudio, se emplearon 38 unidades de CEAD para la confección de un PC, fueron transportadas en condiciones de conservación de 2 a 8 °C y mostraron resultado negativo en las pruebas de detección sífilis, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y del virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2 (VIH) para asegurar la ausencia de contaminación viral. Las muestras fueron procesadas antes de los 7 días de extraídas.^(15,16)

En los ensayos de fenotipaje se utilizaron eritrocitos de control del PC del Laboratorio de Inmunoematología del IHI, equipos y medios de medición del LNC calibrados y en periodo de validez según los requisitos para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración.⁽¹⁷⁾

En el panel se decidió incluir fenotipos de fácil adquisición de los grupos y subgrupos sanguíneos A, B, AB y D débil por no existir un Banco de Sangre lo suficientemente cerca del LNC para la obtención de estos fenotipos en el momento del ensayo.

El PC dispone adicionalmente con muestras de tres donantes de fenotipo A₁ B RhD positivo, un donante de fenotipo B RhD positivo, cuatro donantes con presencia del antígeno D débil y cuatro de fenotipo O RhD positivo, los que pueden ser utilizados en caso de encontrarse resultados fuera de especificaciones que requiere de fenotipos de donantes diferentes, además, cuenta con la presencia de los 23 antígenos más importantes, en algunos de ellos los antígenos c, Fy^a, Fy^b y S en forma homocigótica.⁽¹⁸⁾

Las muestras con presencia de antígenos I, Js^b y U no fueron seleccionados por no disponer del antisuero específico, estos antígenos son de frecuencia reducida o extremadamente raros, a los que se les denomina privados.⁽¹⁹⁾

Se requiere de un donante más del fenotipo A₂ y O RhD negativo con presencia del antígeno E, en estos casos se utilizarán muestras de sangre recién extraída de donantes fenotipados previamente de los cuales dispone el LNC. Estos fenotipos son de muy baja frecuencia en la población cubana 8,26 % y 0,56 %, respectivamente.⁽²⁰⁾

Generalmente los PC se confeccionan para la identificación y especificidad de anticuerpos irregulares y no específicamente para la evaluación de la calidad de los hemoclasificadores a nivel regulatorio. En otros países se utilizan paneles comerciales, y tampoco es habitual encontrar publicaciones que se refieran a la confección de PC para evaluar reactivos hemoclasificadores.

Con el panel que se confeccionó se pueden evaluar los reactivos cumpliendo con la cantidad de muestras que exigen las regulaciones vigentes.⁽²¹⁾

Los Servicios de Inmunoematología en otros países elaboran eritrocitos de fenotipos conocidos en el que se incluyen los fenotipos más comunes de sus poblaciones. Estos paneles constan de eritrocitos de 10 donadores diferentes de grupo sanguíneo O, ocho de factor RhD positivo y dos de factor RhD negativo; de cuatro donadores para determinación de grupo en el sistema ABO (A₁, A₂, B, O); de dos donadores grupo O para diferenciación de factor RhD (un factor positivo

y otro factor negativo). Estos PC se realizan con fines diagnósticos entre ellos enfermedades hemolíticas e identificación de anticuerpos irregulares.⁽²²⁾

La Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) como Autoridad Reguladora Nacional de los Estados Unidos de América permite almacenar los eritrocitos congelados con glicerol al 40 % (p/v) a - 80 °C hasta 10 años luego de su recolección y requiere que las células descongeladas y desglíceroladas sean almacenadas a 4 °C por no más de 24 horas, porque las técnicas de congelamiento utilizan sistemas abiertos con un potencial de riesgo de contaminación bacteriana. Sin embargo, recientemente algunos estudios han mostrado que es posible mantener los eritrocitos después del lavado a 4 °C en solución AS-3 (Nutricel®) durante 15 días y utilizando sistemas cerrados de congelamiento, conservando una calidad aceptable determinada por los parámetros actualmente admitidos para medir el deterioro metabólico de los eritrocitos almacenados.⁽²³⁾

El glicerol, también conocido como propanotriol o glicerina, es un compuesto químico líquido inodoro, incoloro y viscoso cuya fórmula molecular es $C_3H_8O_3$. Su densidad es de 1,261 g/cm³, su punto de fusión es 291 K y su punto de ebullición es 563 K. Entre los principales usos se encuentra la elaboración de cosméticos, medicamentos, explosivos, resinas alquídicas, como anticongelante, entre otras.⁽²⁴⁾

Otros autores demostraron la estabilidad fenotípica y genotípica de microorganismos y especies bacterianas empleando la congelación con glicerol a diferentes concentraciones y temperatura de almacenamiento de - 20 °C a - 70 °C.^(25,26)

En Cuba estos eritrocitos son conservados por congelación a - 20 °C, utilizando el glicerol como crioprotector, aunque son muy pocos los centros asistenciales que disponen actualmente de un PC, a excepción de las utilizadas para la determinación del grupo sanguíneo serológico que por su fácil obtención son conservadas como sangre total con poca durabilidad.

En 1966, con la creación del IHI, se introducen nuevos métodos de detección e identificación de anticuerpos eritrocitarios y estudios de frecuencia de grupos sanguíneos ABO, con el empleo de métodos tradicionales (técnicas en salina, albúmina y prueba de antiglobulina), utilizando PC de eritrocitos fenotipados, conservados a - 20 °C.⁽²⁷⁾

El Banco de Sangre Provincial de Santiago de Cuba y LABEX tiene donantes fenotipados, aunque estos no cuentan con algunos antígenos eritrocitarios de baja frecuencia, debido a la difícil adquisición de los hemoclasificadores, otros reactivos altamente costosos y equipos de congelación para bajas temperaturas, otros Bancos de Sangre mantienen PC conservadas en estado líquido.

Especialistas de Laboratorios BETERA realizaron un estudio comparativo a dos soluciones de resuspensión; AS-1 y AS-2 para la conservación de eritrocitos en forma líquida, que permitió utilizar las células resuspendidas en esta solución directamente, sin necesidad de tratamiento previo (listas para usar) con posibilidad de reutilizarlas, sin que sea necesario recurrir frecuentemente al donante, aunque el periodo de validez no supera a otros métodos antes señalados.⁽²⁸⁾

Al evaluar la funcionabilidad del panel celular, para su uso *in vitro* después de 3 años conservadas con glicerol al 40 % a una temperatura de - 70 °C, se demostró que no existe disminución de la expresión de los principales antígenos al no disminuir el grado de reacción de la aglutinación. A pesar de que el 34,9 % de las muestras presentan una ligera hemólisis de Grado I no se ha afectado

la fuerza de aglutinación, por lo que mantienen su funcionabilidad y se continúan utilizando en los ensayos, siempre que se verifique su reactividad, como control de calidad previo al uso.

La conservación se puede hacer por diferentes métodos y uno de los que brinda mejores resultados ha demostrado ser el glicerol, por cuanto sus características moleculares actúan reduciendo la cantidad de cristales de hielo intracelular, penetra fácilmente en el eritrocito, posee numerosos enlaces de hidrógeno capaces de asociarse con el agua libre y no parece ser tóxico para la célula, incluso a elevadas concentraciones que la mantiene en óptimas condiciones.

Como resultado de este trabajo podemos concluir que el LNC del CECMED dispone de un panel celular para realizar el control analítico de los reactivos hemoclasificadores para ser utilizados en el SNS.

La recomendación del grupo investigador es establecer estandarizaciones y protocolos propios, atendiendo a los procedimientos de congelación, descongelación y temperaturas de conservación, que garanticen la viabilidad y estabilidad bioquímica de los eritrocitos que se conserven por este método.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los trabajadores del laboratorio de Inmunohematología del IHI, a los Bancos de Sangre Provinciales de La Habana, Santiago de Cuba, Villa Clara y Pinar del Río, y a los donantes de sangre del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CECMED. Regulación D 60-2018. Liberación de lotes de diagnosticadores. La Habana: CECMED; 2018 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: https://www.cecmec.com/cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_ll_diagnosticadores_0.pdf
2. CECMED. Regulación No. 50-2012. Clase de riesgo de los diagnosticadores. La Habana: CECMED; 2012 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: https://www.cecmec.com/cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_50-12.pdf
3. Organización Mundial de la Salud. National standards for blood transfusion service. Ginebra: OMS; 2013 [Acceso 04/02/2021]. 95 p. Disponible en: https://www.who.int/bloodsafety/transfusion_services/BhutanNationalStandardsBTServices.pdf
4. Alfonso Y, Bencomo A. Procedimientos para la detección e identificación de anticuerpos eritrocitarios. RCHIH. 2001 [Acceso 04/02/2021];17(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v17n2/hih03201.pdf>
5. Bencomo Hernández A, Aquino Rojas S, González Díaz I, Chang Monteagudo A, Morera Barrios LM, Rodríguez Leyva R. Caracterización de los antígenos y anticuerpos eritrocitarios en pacientes en espera de trasplante renal. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016 [Acceso 04/02/2021];32(2):223-35. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/411>
6. Therapeutic Goods Administration (AU). Regulatory requirements for in-house IVDs. Australia: TGA; 2018 [Acceso 04/02/2021]. p. 19. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/publication/regulatory-requirements-house-ivds>
7. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. SETC. 5.ª ed. 2015 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: <http://www.setc.es/>

www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/boletines-accesoabierto/guiaspublicaciones/guias-y-publicaciones-acceso-abierto/413-guiatransfusio-n-5-edicion-2015/file

8. Ávila-Portillo LM, Madero JI, López C, León MF, Acosta L, Gómez C, et al. Fundamentos de criopreservación. Rev Colombiana Obstetr Ginecol. 2006 [Acceso 04/02/2021];57(4). Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/468/513>
9. WHO. Safe blood and blood products. Blood Group Serology. Module 3. WHO, reprinted 2009 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: https://www.who.int/bloodsafety/transfusion_services/Module3.pdf
10. Aburto A. Recomendaciones para la detección e identificación de anticuerpos irregulares eritrocitarios. Documentos técnicos para el laboratorio clínico. Instituto de Salud Pública de Chile. 2014 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/DeteccionAnticuerpos/Irreg.pdf>
11. Sánchez P, Cuellar Y, Sánchez MJ, Oropesa M, Reinaldo K, Collazo S. Preparación de células control para la prueba de antiglobulina humana. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab. 2014 [Acceso 04/02/2021];61(4):241-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt144h.pdf>
12. EDQM. Guide to the preparation, use and quality assurance of Blood Components. European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS) EDQM 1 European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 9th ed. 2017 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/EDQM_Blood_transfusion_guide_19ed_2017_pub_PUBSD-89.pdf
13. CECMED. Regulación No. D 59-2021. Requisitos de los diagnosticadores utilizados en inmunohematología. La Habana: CECMED; 2021 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_D59-21.pdf
14. WHO. Technical Guidance Series (TGS) for WHO Prequalification - Diagnostic Assessment Panels for quality assurance and quality control of in vitro diagnostic medical devices. World Health Organization; 2017 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259408/WHO-EMP-RHT-PQT-2017.10-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Montoro E, Moquete E. Manual de procedimientos de bioseguridad en el transporte de muestras biológicas en la Red Pública de Servicios. Código: PRO-TMR-003. Santo Domingo; 2014 [Acceso 04/02/2021]. p. 1-35. Disponible en: http://siapsprogram.org/wp-content/uploads/2015/01/2_Manual-Bioseguridad-en-Transporte-de-Muestras1.pdf
16. CECMED. Regulación M 91-20. Especificaciones de calidad de la sangre obtenida por donación y de sus componentes. La Habana: CECMED; 2020 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.RegWEB.pdf>
17. ISO/IEC 17025:2017. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. IEC; 2017 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: <https://www.enac.es/documents/7020/b7e24234-daba-4a62-9652-76eb7e96db30>
18. ANRC. Journal of Blood Group Serology and Molecular Genetics. American National Red Cross. 2015 [Acceso 04/02/2021];31(2). Disponible en: https://www.redcrossblood.org/content/dam/redcrossblood/immunohematology-journal/31_1_08.pdf
19. Quezada N. Texto de hematología Clínica. Ondo Editorial Comunicacional del Colegio Médico del Perú. 2017 [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: <https://booksmedicos.org/texto-de-hematologia-clinica/>
20. Ballester JM. ABC de la Medicina Transfusional: Guías Clínicas; 2006.
21. United Kingdom Blood Transfusion Services. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom. 8th ed. Londres: TSO; 2013 [Acceso 04/02/2021]. 414 p. Disponible en: <https://www.transfusionguidelines.org>

22. JL González. Anticuerpos irregulares su importancia en la medicina transfusional. RMIMSS. 2005 [Acceso 04/02/2021];43. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2005/ims051e.pdf>
23. Penuela O. Preservación de eritrocitos y cambios físicos ocurridos durante el almacenamiento. Rev Fac de Med. 2003;51(4):190-7.
24. ¿Qué es el glicerol? Beneficios y propiedades. Nutritienda. [Acceso 04/02/2021]. Disponible en: <https://blog.nutritienda.com>glicerol>
25. Sánchez LC, Corrales LC. Evaluación de la congelación para conservación de especies autóctonas bacterianas. Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. 2005 [Acceso 04/02/2021];3(4):1-116. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/411/41130403.pdf>
26. Pérez-Reytor DC, Sosa AE. Evaluación de la tolerancia a la crioconservación de dos cepas de *Escherichia coli* K12 de uso frecuente en biotecnología. VacciMonitor. 2010 [Acceso 04/02/2021];19(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2010000200003
27. Alfonso ME, Bencomo A. Medicina transfusional e inmunohematología: aportes en cinco décadas de trabajo. RCHIH. 2017 [Acceso 04/02/2021];33(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v33n1/hih03117.pdf>
28. Luberta A, Leyva JL, Gallardo E. Conservación de células rojas reactivas en dos soluciones de resuspensión: AS-1 y AS-2. UNIV Diag. 2002 [Acceso 04/02/2021];2(1):11-21. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/uni/vol2_1_02/Uni03101.htm

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

María del Carmen Reyes Vega <https://orcid.org/0000-0001-5301-560X>: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, visualización, redacción - borrador original.

Angélica García Arechavaleta <https://orcid.org/0000-0001-7008-4308>: Curación de datos, análisis formal, investigación, validación, visualización, redacción - borrador original.

Ananidia Rivero Duperey <https://orcid.org/0000-0002-4887-5039>: Investigación, validación, visualización.

Elva Carmona Toledo <https://orcid.org/0000-0002-8274-0824>: Investigación, *software*, visualización.

Diana Bebelagua Cruz <https://orcid.org/0000-0002-4776-1064>: Investigación, *software*, visualización.

Carmen Fernández Molina <https://orcid.org/0000-0001-6296-9712>: Investigación, metodología, supervisión, visualización, redacción - revisión y edición.



Evaluación de los requisitos de calidad de los guantes quirúrgicos de látex empleados en los servicios de salud

Evaluation of the quality requirements of latex surgical gloves used in health services

Arismery Rizo Fernández^{1*}, Armando Pérez Peña¹, Yamila Cedeño Valdez¹, Janette Peña Palomo¹, Silvia Cabrera Machado¹

Palabras clave

vigilancia; guantes; lotes; inspección; estanqueidad.

Resumen

Introducción: El Grupo de Vigilancia de Equipos Médicos del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos se encarga, entre otras tareas, de investigar los reportes de eventos e incidentes adversos con equipos médicos comercializados en el Sistema Nacional Salud. Mediante su red de vigilancia se recibieron reportes relacionados con el uso de guantes quirúrgicos de látex que no poseían la calidad requerida. **Objetivo:** Evaluar los requisitos de calidad de los guantes quirúrgicos de látex reportados al Grupo de Vigilancia. **Métodos:** Se realizó una investigación experimental. Para este estudio fueron evaluados ocho lotes de guantes quirúrgicos. Se efectuaron los ensayos de inspección visual, dimensiones, fuerza mínima a la rotura y estanqueidad en el Laboratorio Nacional de Control. **Resultados:** La inspección visual y la fuerza mínima a la rotura son los requisitos que presentaron mayor incumplimiento con los criterios de aceptación. Mediante la inspección visual, el 6,9 % de las muestras evaluadas presentaron defectos visibles y en la fuerza mínima a la rotura, el 11,5 % tuvo dos o más guantes por debajo del límite especificado. **Conclusiones:** Siete de los ocho lotes evaluados no pueden ser empleados como guantes quirúrgicos. Se aprobó el uso de un lote como guantes de examen y se tomaron varias acciones como fueron la emisión de una carta al fabricante comunicándole el dictamen obtenido al concluir los ensayos, y se le solicitó la retirada del Sistema Nacional Salud de seis lotes y se realizó una inspección a la fábrica.

Abstract

Keywords

surveillance; gloves; batches; inspection; sealing.

Introduction: The Surveillance Group of Medical Equipment of the Center for the State Control of Drugs and Medical Devices is in charge, among other tasks, of investigating the reports of adverse events and incidents

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

*Autor para la correspondencia: arismery@cecmec.med.cu

with medical equipment marketed in the National Health System. Through its surveillance network, reports were received related to the use of latex surgical gloves that did not have the required quality. **Objective:** To evaluate the quality requirements of latex surgical gloves reported to the Surveillance Group. **Methods:** An experimental investigation was carried out. Eight lots of surgical gloves were evaluated for this study. Visual inspection tests, dimensions, minimum breaking strength and tightness were carried out at the National Control Laboratory. **Results:** The visual inspection and the minimum breaking force are the requirements that presented the greatest non-compliance with the acceptance criteria. For the visual inspection, 6.9% of the samples evaluated presented visible defects and in the minimum breaking strength, 11.5% had two or more gloves below the specified limit. **Conclusion:** Seven of the eight batches evaluated cannot be used as surgical gloves. The use of one batch as examination gloves was approved and several actions were taken, such as the issuance of a letter to the manufacturer informing him of the opinion obtained at the conclusion of the tests, the withdrawal of six batches from the National Health System was requested and a factory inspection.

Recibido: 19/05/2021

Aceptado: 19/07/2021

INTRODUCCIÓN

En el mundo, el uso de equipos y dispositivos médicos ha tomado gran importancia. En poco tiempo, estos se han convertido en parte fundamental de la atención de salud y un componente vital en el diagnóstico y tratamiento de personas con afecciones médicas.^(1,2) Por ello se han implementado políticas que lleven a controlar la aparición de eventos adversos durante su utilización, con el propósito de garantizar la seguridad del paciente y mejorar la calidad de la atención.⁽³⁾

En Cuba, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) es la autoridad reguladora responsable de implantar políticas capaces de contribuir a la protección de pacientes, personal médico y paramédico del Sistema Nacional Salud (SNS).⁽⁴⁾ El Grupo de Vigilancia de Equipos Médicos del CECMED se encarga, entre otras tareas, de investigar todo lo relacionado con los eventos e incidentes adversos con equipos médicos comercializados en SNS.^(5,6) Para esta tarea se apoya en una red de vigilancia que involucra el trabajo conjunto de especialistas de vigilancia, los profesionales de los centros hospitalarios y fabricantes.

Mediante esta red reportaron al Grupo de Vigilancia, la existencia de guantes quirúrgicos de látex que no cumplían con los requisitos de calidad necesarios para su uso, por presentar una serie de problemas como la distancia del puño a la mano era muy corto y cubría poco el brazo del cirujano, eran permeables a los líquidos y a la sangre, y los envases primarios traían dos guantes de una misma mano. Igualmente tenían otros agravantes como que el fabricante de los guantes no estaba inscrito ante el CECMED ni contaba con registro sanitario para este producto.

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar los requisitos de calidad de los guantes quirúrgicos de látex reportados al Grupo de Vigilancia.

MÉTODOS

Se realizó una investigación experimental. Los ensayos analíticos se llevaron a cabo en el Laboratorio de Equipos Médicos perteneciente al Laboratorio Nacional de Control (LNC) del CECMED.

Para este estudio se evaluaron 8 lotes de guantes quirúrgicos de un solo uso, identificados como 6080, 6081, 7097, 7098, 8100, 8101, 8102 y 8103.

A cada uno de los lotes de guantes quirúrgicos se le realizaron los ensayos de dimensiones (longitud, ancho, espesor), inspección visual, estanqueidad y fuerza mínima a la rotura. Se estableció un plan de muestreo para el cual se utilizó severidad rigurosa para todos los ensayos. Teniendo en cuenta los tamaños de lote, para los requisitos de inspección visual y estanqueidad se tomó un tamaño de muestra de 200 guantes por lote, para un nivel de calidad aceptable (NCA) de 1,5 y un criterio de rechazo igual a 6. Para los ensayos de dimensión y fuerza mínima a la rotura se tomó un tamaño de muestra de 13 guantes para un NCA de 4, con un criterio de rechazo de 2, según la norma NC-ISO 2859-1.⁽⁷⁾

Inspección visual

Las pruebas de inspección visual consistieron en la revisión del etiquetado y el aspecto y acabado de los guantes quirúrgicos. Para la evaluación del etiquetado se revisaron los atributos siguientes:

- La información debe estar en idioma español.
- En el envase primario de cada par de guantes (unidad) debe contener el nombre o marca comercial del fabricante o proveedor, la declaración de “dedos rectos”, “texturizado”, “PRE-EN POLVO”, “guantes quirúrgicos”, “un solo uso” y “estéril”, “producto de látex de caucho natural que puede causar reacciones alérgicas” o palabras similares para este tipo de guante. Se evaluó la fecha de vencimiento de esta condición, la talla, el número de lote y la fecha de fabricación.

En el caso del aspecto y acabado, se les realizó un examen directo a los guantes buscando, tanto en su superficie interior como exterior, defectos visibles (defectos en el bordón, pliegues, agujeros visibles) y en el acabado (grietas, poros, desgaste o decoloraciones).

Longitud y ancho

La determinación de la longitud y el ancho se les realizó a los guantes talla 7½, empleando una regla, con escala graduada en milímetros. Se midió la longitud colocando la regla desde la punta del dedo medio del guante hasta la terminación de la muñeca. El ancho se midió colocando la regla desde el extremo derecho al extremo izquierdo de la zona central del guante. Los criterios de aceptación para los guantes talla 7½ fueron la longitud ≥ 270 mm y el ancho de 95 ± 5 mm.

Espesor

Para realizar la determinación del espesor se procedió a marcar los tres puntos donde deben ser medidos los espesores, empleando un marcador indeleble. A continuación, se colocó el guante sobre la base plana del micrómetro a 13 ± 3 mm del extremo superior del segundo

dedo, a 33 mm del centro de la palma de la mano y a 25 ± 5 mm de la terminación de la muñeca. Se empleó un micrómetro Baxlo (España). Se le aplicó una fuerza de 22 ± 5 kPa en cada punto designado y se tomaron los valores de espesor, teniendo en cuenta la doble pared del guante. El valor final registrado fue la mitad de este. El criterio de aceptación para la zona lisa del guante fue $\geq 0,10$ mm y la zona texturizada del guante $\geq 0,13$ mm.

Estanqueidad

Para el ensayo de estanqueidad se procedió a atar los guantes a los mandriles circulares, mediante bridas plásticas de 3,6 x 140 mm, por el extremo abierto del guante sin extender más de 40 mm sobre el mandril. Se añadió 1000 ± 50 cm³ de agua a una temperatura ambiente de 36 ± 2 °C en los guantes (por dentro del mandril hacia el guante), empleándose un mandril circular hueco marca Ibertest (España). Se secó, con la ayuda de un paño, el exterior del guante para detectar con mayor facilidad la presencia de algún agujero, y se mantuvo la observación sobre los guantes durante 2-4 min, y después se procedió a retirar el agua.

Fuerza mínima a la rotura

Como operación preliminar en el ensayo de fuerza mínima a la rotura se procedió a preparar las probetas en forma de pesa de gimnasia realizando un corte sobre la parte frontal del guante, para lo cual se utilizó un troquel plano marca Ibertest (España). Se colocaron las probetas en los sujetadores de la máquina universal de ensayos Ibertest (España),⁽⁸⁾ y se prefijaron los parámetros siguientes en el equipo:

- Velocidad de movimiento: 500 mm/min.
- Velocidad de contacto: 10 mm/min.
- Velocidad de retorno: 500 mm/min.
- Precarga inicial: 0,02 N.
- Tolerancia de la velocidad: 8,3 %.
- Tiempo de retorno: 1 s.
- Límite máximo de fuerza: 202 N.

Los resultados del ensayo se registraron en el *software* Win Test 32 versión 2.19.14.

Procesamiento estadístico

El análisis estadístico de los resultados se realizó utilizando el programa R Studio versión 0.99.89.2. Consistió en determinar las variables de estadística descriptiva (media, desviación estándar, frecuencia absoluta y relativa) para los resultados obtenidos.

RESULTADOS

Inspección visual

Los resultados de los ensayos de inspección visual se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1 - Resultados obtenidos de la inspección visual realizada a los lotes de guantes

Lote	Tipo de defecto	D	N = 200 guantes		Decisión/Criterio
			Aceptadas	Rechazadas	
6080	Pliegues	2	193	7	No cumple: 7 > 6
	Bordón fino o partido	5			
6081	Manos invertidas	3	190	10	No cumple: 10 > 6
	Bordón fino o partido	2			
	Mal acabado	5			
7097	Agujeros visibles	3	176	24	No cumple: 24 > 6
	Pliegues	5			
	Bordón fino o partido	16			
7098	Pliegues	2	174	26	No cumple: 26 > 6
	Bordón fino o partido	18			
	Bordón muy fino	6			
8100	Bordón fino o partido	5	195	5	Cumple: 5 < 6
8101	Pliegues	7	183	12	No cumple: 17 > 6
	Bordón fino o partido	10			
8102	Pliegues	6	184	16	No cumple: 16 > 6
	Bordón fino o partido	9			
	Manos invertidas	1			
8103	Agujeros visibles	2	190	10	No cumple: 10 > 6
	Manos invertidas	2			
	Pliegues	1			
	Bordón fino o partido	5			

Legenda: D: cantidad de defectos detectados.

De las 1600 muestras evaluadas, 110 presentaron defectos visibles, lo cual representó el 6,9 %. Se encontraron defectos como guantes con pliegues, agujeros visibles, manos invertidas, bordón fino o partido y mal acabado.

Según los resultados obtenidos, los lotes 6080, 6081, 7097, 7098, 8101, 8102 y 8103, presentaban un valor de guantes rechazados (d), por encima del valor especificado (6 defectos) para un NCA = 1,5; por lo que estos lotes no cumplieron los criterios de aceptación establecidos para la

inspección visual. A los lotes 7097 y 7098 se le encontró un mayor número de defectos con más de 20. Solo el lote 8100 fue conforme con solo 5 defectos.

En la figura 1 se puede apreciar el análisis comparativo de las frecuencias absolutas de los defectos detectados. El defecto de mayor frecuencia de aparición fue “bordón fino o partido” que se presentó en el 100 % de los lotes evaluados, en una elevada proporción (70 defectos).

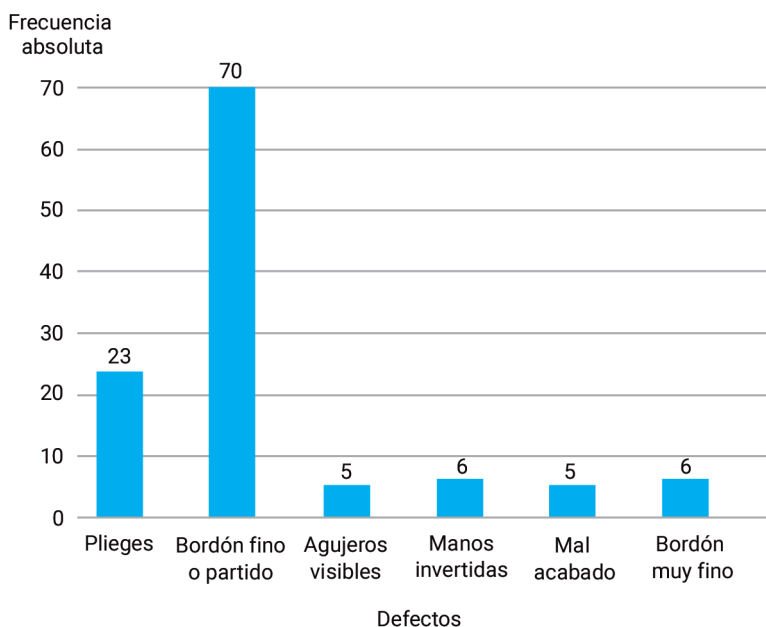


Fig. 1 - Análisis comparativo de las frecuencias absolutas de los defectos visibles detectados en los lotes de guantes evaluados.

Longitud y ancho

La tabla 2 muestra los resultados de la determinación de longitud y ancho. Para la talla evaluada 7½, se estableció un largo ≥ 270 mm y un ancho de 95 ± 5 mm como criterio de aceptación.

Tabla 2 - Resultados de la determinación de la longitud y el ancho de los guantes evaluados

Lotes	Resultados ($X \pm DS$)		Cantidad de unidades		Decisión
	Longitud	Ancho	Aceptadas	Rechazadas	
6080	286,84 $\pm$ 5,24	94,46 $\pm$ 0,88	13	0	Cumple
6081	279,46 $\pm$ 3,78	93,85 $\pm$ 2,19	13	0	Cumple
7097	274,62 $\pm$ 8,43	95,08 $\pm$ 1,04	13	0	Cumple
7098	277,69 $\pm$ 7,63	94,76 $\pm$ 0,83	13	0	Cumple
8100	277,46 $\pm$ 7,66	95,07 $\pm$ 0,95	12	1	Cumple

Tabla 2 - (continuación)

Lotes	Resultados ($X \pm DS$)		Cantidad de unidades		Decisión
	Longitud	Ancho	Aceptadas	Rechazadas	
8101	280,00 $\pm$ 9,30	95,00 $\pm$ 1,00	12	1	Cumple
8102	276,38 $\pm$ 10,16	93,53 $\pm$ 0,88	10	3	No cumple
8103	286,84 $\pm$ 5,24	94,46 $\pm$ 0,88	13	0	Cumple

Leyenda: X: media; DS: desviación estándar.

La muestra analizada del lote 8102 presentó 3 guantes con una medida de 265 mm, valor superior al de rechazo establecido para un NCA = 4, por lo que no cumplió la especificación de la calidad para este parámetro. Las restantes muestras analizadas se encontraron dentro de los límites establecidos para longitud y ancho, por lo que cumplieron satisfactoriamente las especificaciones de calidad.

Espesor

Los resultados de la determinación del espesor se resumen en la tabla 3. Como puede observarse, el 100 % de la muestra se encontró dentro de los rangos especificados para el espesor en la zona texturizada y lisa. Se concluyó que el espesor no constituyó uno de los problemas de calidad que se presentaron en los guantes.

Tabla 3 - Resultados de la determinación del espesor de los guantes evaluados

Lotes	Resultados ($X \pm DS$)		Cantidad de unidades		Decisión
	Espesor p/ texturizado (mm)	Espesor p/ lisa (mm)	Aceptadas	Rechazadas	
6080	0,23 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,03	13	0	Cumple
6081	0,22 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,01	13	0	Cumple
7097	0,22 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,03	13	0	Cumple
7098	0,22 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,01	13	0	Cumple
8100	0,22 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,01	13	0	Cumple
8101	0,24 $\pm$ 0,03	0,16 $\pm$ 0,01	13	0	Cumple
8102	0,23 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,01	13	0	Cumple
8103	0,23 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,04	13	0	Cumple

Leyenda: X: media; DS: desviación estándar.

Fuerza mínima a la rotura

La tabla 4 presenta los resultados de la determinación de la fuerza mínima a la rotura de los guantes evaluados.

Tabla 4 - Resultados de la fuerza mínima a la rotura de los guantes evaluados

Lotes	Resultados ($X \pm DS$)	Cantidad de unidades		Decisión
	Fuerza mínima (N)	Aceptadas	Rechazadas	
6080	16,63 $\pm$ 1,36	13	0	Cumple
6081	14,82 $\pm$ 2,82	10	3	No cumple
7097	16,11 $\pm$ 2,01	13	0	Cumple
7098	15,23 $\pm$ 2,37	11	2	No cumple
8100	16,46 $\pm$ 2,73	12	1	Cumple
8101	13,62 $\pm$ 2,73	11	2	No cumple
8102	14,51 $\pm$ 2,69	11	2	No cumple
8103	15,74 $\pm$ 1,78	11	2	No cumple

Leyenda: X: media; DS: desviación estándar.

Como se puede observar, los lotes 6081, 7098, 8101, 8102 y 8103 tuvieron dos o más guantes por debajo del límite mínimo especificado de fuerza mínima a la rotura, lo que representó un 11,5 % del total. Se tomó la decisión de rechazar estos lotes, al no cumplir con el criterio de aceptación para un NCA = 4. El resto de los lotes cumplieron con el criterio para este NCA.

Estanqueidad

En la tabla 5 se pueden observar los resultados del ensayo de estanqueidad.

Tabla 5 - Resultados de la determinación de la estanqueidad de los guantes evaluados

Lotes	Número de agujeros	Aceptados	Rechazados	Decisión
6080	3	197	3	Cumple
6081	1	199	1	Cumple
7097	5	195	5	Cumple
7098	3	197	3	Cumple
8100	1	199	1	Cumple
8101	0	200	0	Cumple
8102	2	198	2	Cumple

Como se puede apreciar, 15 de las muestras evaluadas presentaban agujeros, esto representa un 0,94 %. Cada lote presenta un número de guantes no conformes por debajo del valor de rechazo establecido para un NCA = 1,5, por lo que la decisión fue aceptar el 100 % de los lotes.

Realizando un análisis global de los resultados de los ensayos de inspección visual, dimensiones, fuerza mínima a la rotura y estanqueidad, se puede observar que los guantes evaluados presentaban principales problemas con los requisitos de inspección visual (acabado) y la fuerza mínima a la rotura (Tabla 6).

Tabla 6 - Resumen de los resultados de los lotes de guantes quirúrgicos

Lotes	Inspección visual	Longitud y ancho	Espesor	Estanqueidad	Fuerza mínima a la rotura	Decisión
6080	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No Conforme
6081	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No Conforme
7097	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No Conforme
7098	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No Conforme
8100	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Conforme
8101	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No Conforme
8102	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No Conforme
8103	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No Conforme

DISCUSIÓN

El conjunto de los resultados mostró que, de los 8 lotes de guantes quirúrgicos evaluados, el lote 8100 cumplió con todos los ensayos físicos establecido para los guantes quirúrgico en la norma ISO 10282:2014. Los 7 lotes restantes (6080, 6081, 7097, 7098, 8101, 8102, 8103) no cumplieron con los criterios de conformidad para este tipo de producto.

El lote 6080 fue aprobado para ser empleado en el SNS como guantes de examen, teniendo en cuenta que este tipo de dispositivo debe cumplir requisitos menos rigurosos. Los criterios de aceptación para este tipo de guantes son: espesor para la zona lisa $\geq 0,08$ mm y la zona texturizada $\geq 0,11$ mm, la longitud (talla 7½) ≥ 230 mm y el ancho (talla 7½) 95 ± 5 mm, estanqueidad e inspección visual con un criterio de rechazo ≥ 9 y fuerza mínima a la rotura $\geq 7,0$ N, según la norma ISO 11193-1:2002.⁽⁹⁾ Los lotes restantes no cumplían con los criterios establecidos para este tipo de producto.

Estos resultados demuestran que existen problemas en la producción y el control de calidad del proceso productivo de los guantes quirúrgicos. El fabricante debe realizar un adecuado seguimiento y medición de los requisitos del producto, para garantizar la liberación de lotes conforme con sus especificaciones, por lo que se le recomienda efectuar una revisión lote a lote más rigurosa. El cumplimiento de cada requisito de calidad de los guantes quirúrgicos asegura que el dispositivo pueda desempeñar su función de protección física durante su uso y frente a la contaminación cruzada, tanto para el paciente como para el usuario.^(10,11)

Este estudio tiene como limitaciones la no realización de los ensayos químicos ni microbiológicos a los guantes quirúrgicos de látex, lo que otorgaría un criterio más amplio sobre su calidad.

Como conclusión se puede exponer que de los 8 lotes evaluados 7 no cumplieron con los requisitos de calidad necesarios para su uso como guantes quirúrgicos, cuyas mayores deficiencias se detectaron fundamentalmente en los ensayos de fuerza mínima a la rotura y en la inspección visual (acabado). El lote 8100 cumplió con todos los requisitos evaluados para los guantes quirúrgicos. El lote 6080 fue aprobado para ser empleado en el SNS como guantes de examen, al cumplir con los criterios de aceptación para este tipo de producto. Como resultado final de la investigación se emitió una carta al fabricante comunicándole el dictamen obtenido al concluir los ensayos, y se le solicitó la retirada de los lotes 6081, 7097, 7098, 8101, 8102, 8103 y se realizó una inspección a la fábrica.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los especialistas del Laboratorio Nacional de Control, al Dr. Maicel E. Monzón Pérez por la asesoría estadística y a los doctores y enfermeras del Sistema Nacional de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Dispositivos Médicos: La gestión de la discordancia. OMS; 2012 [Acceso 22/04/2021]. 147 p. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23211es/s23211es.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud. Medical devices Regulations. OMS; 2018 [Acceso 22/04/2021]. Disponible en: http://www.who.int/medical_devices/safety/en/
3. Ortiz JM, Sánchez PA, del Valle C. Tecnovigilancia: complemento del sistema de calidad de la atención en salud en Colombia. [Tesis]. Colombia: Universidad CES, Facultad de Medicina; 2010. 85 p.
4. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Qué es el CECMED. 2021 [Acceso 18/04/2021]. Disponible en: <http://www.cecmec.com/acerca-de/que-es-cecmec>
5. Magraner J, Herrero M, Calderín N. Documento Docente para la vigilancia de equipos médicos. La Habana: CUBAENERGÍA; 2010. 99 p.
6. Mucito-Varela E, Sánchez-Oviedo FV. Tecnovigilancia en los laboratorios clínicos: una herramienta para la seguridad del paciente. Revista CONAMED. 2020 [Acceso 22/04/2021];25(4):174-81. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=97337>
7. NC ISO 2859-1:2018. Procedimientos de muestreo para la inspección por atributos. Parte 1: Planes de muestreo para las inspecciones lote por lote, tabulados según el límite de calidad de aceptación (LCA) [ISO 2859:1999 (+ COR. 1:2001 + Amd. 1:2011), IDT]. ISO; 1999. [Acceso 22/04/2021]. Disponible en: <https://www.cecmec.com/registro/equipos-medicos>
8. ISO 10282: 2014. Single-use sterile rubber surgical gloves. Specification. ISO; 2014.
9. ISO 11193-1: 2020. Single-use medical examination gloves. Part 1: Specification for gloves made from rubber latex or rubber solution. ISO; 2020.
10. Mazón L, Orriols RM. Gestión de guantes sanitarios. Protección adecuada del profesional, coste-efectividad y responsabilidad ambiental. Rev Asoc Esp Med Trab. 2018 [Acceso 22/04/2021];27(3):125-88. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-62552018000300175

11. Fuentes R, Bustamante F, Flores T, Oporto G, Zapata J, Bustos L, *et al.* Evaluación cuantitativa de fallas de fabricación en guantes de látex de procedimiento para uso odontológico. Fundación Acta Odontológica Venezolana. 2011 [Acceso 22/04/2021];49(2). Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2011/2/art-3/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Arismery Rizo Fernández <https://orcid.org/0000-0001-9355-6435>: Conceptualización, investigación, redacción - borrador original.

Armando Pérez Peña <https://orcid.org/0000-0001-9795-9178>: Investigación, metodología.

Yamila Cedeño Valdez <https://orcid.org/0000-0003-3837-5468>: Investigación, metodología.

Janette Peña Palomo <https://orcid.org/0000-0001-6621-953X>: Investigación, metodología.

Silvia Cabrera Machado <https://orcid.org/0000-0003-1541-9659>: Investigación, redacción - revisión y edición.



• ANUARIO CIENTÍFICO •

Publicación Anual Especializada del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

<http://www.cecmec.med>



Presentación de proyecto

Proyecto regional con autoridades reguladoras e industria farmacéutica para contribuir al acceso oportuno a medicamentos

Regional project with regulatory authorities and the pharmaceutical industry to contribute to the timely access to medicines

Celeste Aurora Sánchez González¹, Camilla Horta Gomes²

Resumen

Palabras clave

acceso a medicamentos; requisitos reguladores; registro; certificado de producto farmacéutico; (CPF).

Los sistemas reguladores en la región de las Américas se fortalecen para mejorar la garantía de calidad de los productos bajo su alcance. Una prioridad compartida con la industria farmacéutica ha sido reducir demoras innecesarias en los procesos de registro, para lograr el acceso oportuno a medicamentos y tratamientos. En este contexto, es importante el empleo del Certificado de Producto Farmacéutico para el registro como demostración de la aprobación en el país de origen. Este es el documento clave del Esquema de Certificación de la Calidad de los Productos Objeto de Comercio Internacional de la Organización Mundial de la Salud, cuyos lineamientos se actualizan porque globalmente se reconoce prácticas que ocasionan demoras innecesarias. La Organización Panamericana de la Salud aprobó en 2017 el Proyecto "Evaluación de los Requerimientos del Certificado de Producto Farmacéutico para procesos de registro en la Región de las Américas, hacia un acceso más oportuno a medicamentos y enfoques reguladores más convergentes", coordinado por la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica y la Autoridad Reguladora de Referencia de Cuba. El propósito de este artículo es presentar su importancia, objetivos, resultados hasta el 2020 y sus perspectivas. El proyecto ha mantenido una estrategia de participación y visibilidad permanente, mapeó los requisitos y prácticas con el certificado en 24 agencias, evaluando su valor sanitario. Encontró que el Certificado se solicita siempre, excepto en Estados Unidos de América y Canadá, identificó tendencias de uso, contenido alineado con las pautas internacionales, impacto de la cancelación del producto por el país emisor, no aceptación de certificados electrónicos y la exigencia generalizada de legalización. En su segunda etapa, la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica evaluará las propuestas de mejores prácticas reguladoras del proyecto con vistas a generalizar su implementación.

¹Políticas y Asuntos Regulatorios, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

²Líder de Política Regulatoria para la América Latina para Roche en la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA). Brasília, Brasil.

*Autor para la correspondencia: sanchez.celeste@gmail.com

Abstract

Regulatory systems in the Americas region have been strengthened to improve their ability to guarantee the quality of the products and services within their reach. A priority shared with the pharmaceutical industry has been to reduce unnecessary delays in registration processes, in order to achieve timely access to medicines and treatments in general. In this context, most agencies request the Certificate of a Pharmaceutical Product for registration as a demonstration of its approval in the country of origin. This is the most important document of the World Health Organization's Quality Certification Scheme for Products Moving in International Trade, whose guidelines are updated because their use is globally recognized, practices that cause unnecessary delays. The Pan American Health Organization approved in 2017 the Project "Evaluation of the Requirements of the Pharmaceutical Product Certificate for registration processes in the Region of the Americas, towards more timely access to medicines and more convergent regulatory approaches", jointly coordinated by the Latin American Federation of the Pharmaceutical Industry and the Regulatory Authority of Reference of Cuba. The purpose of this article is to present its importance, objectives and results achieved until 2020 and its perspectives. The project has maintained a permanent regional participation and visibility strategy, mapped the requirements and practices with the certificate in 24 agencies, evaluating its sanitary value. It was found that the Certificate is always requested, except in the United States and Canada, it identified usage trends, content aligned with international guidelines, impact of the cancellation of the product by the issuing country, non-acceptance of electronic certificates and the generalized requirement for legalization. In its second stage, the project will formulate proposals for best regulatory practices for evaluation by the Pan American Network of Harmonization of the Pharmaceutical Regulation with a view to generalizing their implementation.

Keywords

*access to medicines;
 regulatory requirements;
 registration; pharmaceutical
 product certificate; CPP.*

Recibido: 01/07/2021

Aceptado: 19/09/2021

INTRODUCCIÓN

La valoración y actualización permanente de los marcos regulatorios son un paso clave para responder a las necesidades en materia de salud. El acceso oportuno de los pacientes a nuevas tecnologías de salud es ampliamente reconocido como un pilar importante en las políticas sanitarias, así como el requisito de que esas tecnologías cumplan estándares técnico-científicos robustos que garanticen su seguridad, eficacia y calidad.⁽¹⁾

Los sistemas y autoridades regulatorias en la región de las Américas se han venido desarrollando durante décadas, mediante la adopción de diversas medidas para mejorar su capacidad de garantizar la calidad de sus productos y servicios bajo sus respectivas jurisdicciones. Esta actualización es una medida concreta para contribuir al propósito de garantizar el acceso oportuno de los pacientes a medicamentos y tratamientos en general.

En este contexto, la mayoría de los países de la Región establecen para el registro de productos farmacéuticos, la entrega de Certificados de Productos Farmacéuticos (CPF), que

demuestren su aprobación previa en el país de origen, según el Esquema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional.⁽²⁾ Todo esto implica que la región no está exenta de los problemas y desafíos globales que impiden que los países de América Latina participen de la denominada “primera ola” de sometimientos. Esto amplía la brecha de tiempo entre los primeros sometimientos a nivel mundial y los de esta área, lo que impacta seriamente en los sistemas de salud, ya que retrasa la disponibilidad del tratamiento en la región.

No obstante, existen también factores provechosos en el área, como la madurez actualmente alcanzada por varios sistemas regulatorios, que pueden contribuir a lograr transformaciones para eliminar o mitigar la brecha sin ningún daño o limitación para el proceso de toma de decisiones de las ARN. Sin duda, estas podrían favorecer las actividades de gestión de la industria y de la ARN al reducir sus cargas administrativas.

El Proyecto de la Organización Panamericana de la Salud sobre el Certificado de Producto Farmacéutico

El requisito de presentación del CPF y las prácticas al respecto varían en la región, por lo que, considerando el impacto en la demora que implica para la aprobación del registro, en diciembre de 2017 el Comité Directivo de la Red de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), aprobó la propuesta de la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA), de desarrollar un proyecto con el propósito de promover el intercambio de experiencias y puntos de vista técnicos entre Autoridades Reguladoras Nacionales (ARN) y la Industria Farmacéutica en Latinoamérica, en relación con la exigencia del CPF. Tomando en cuenta la experiencia del Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) de Cuba, con el empleo del CPF por más de 30 años, su desempeño reconocido por la OPS como Autoridad Reguladora de Referencia⁽³⁾ y su disposición de colaborar para esta mejora, se presentó para representar a las ARN en la coordinación.

El proyecto, cuya ejecución se inició en febrero de 2018, ha sido el primero de esta iniciativa de la Red PARF en el que se comprometieron para trabajar juntas las ARN y la industria farmacéutica y también es pionero en su alcance. Se nombró “Evaluación de los Requerimientos del Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) para procesos de registro en la Región de las Américas, hacia un acceso más oportuno a medicamentos y enfoques reguladores más convergentes”. El 19 de abril del propio año se realizó un *webinar* de lanzamiento que contó con más de 80 participantes de 15 países de la región. Se propuso como objetivo general el mapeo de los requisitos normativos relacionados con la presentación del CPF para el registro de medicamentos en la región, evaluando su valor sanitario y considerando las necesidades y perspectivas nacionales, así como identificando, en consecuencia, las oportunidades de mejora para un acceso más oportuno a los medicamentos y enfoques más convergentes para la regulación. En su primera etapa se desarrolló la caracterización exhaustiva de los requisitos y prácticas del CPF en la región. Sobre esa base se programó para el 2021 el desarrollo de una discusión estructurada para identificar las oportunidades de mejoras y mejores prácticas, como objetivo principal de la segunda y última etapa.

El inicio de las actividades de este Proyecto coincidió en el tiempo con la “Propuesta de revisión del Esquema de Certificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la calidad de los productos farmacéuticos que se mueven en el comercio internacional”, efectuada en el 2018.⁽⁴⁾ Este hecho es importante porque permite a la región presentar como tal una posición ante el Esquema y no como autoridades individuales, así como facilitar la implementación de su futura actualización a partir del conocimiento de las condiciones particulares existentes y de una estrategia común de mejoras.

El Proyecto tras su creación instaló su información en la Comunidad creada al efecto en la Plataforma Regional de Acceso e Innovación para Tecnologías Sanitarias de OPS (PRAIS),⁽⁵⁾ la que se mantuvo permanentemente actualizada.

El diagnóstico de los requerimientos y las prácticas se realizó mediante una encuesta como herramienta de captura, la cual fue diseñada por los coordinadores. Fue aplicada a 24 ANR, entre ellas, las ocho ARN de Referencia (ARNr), una Iniciativa de Armonización Regional en Centroamérica y el Sistema Regulador del Caribe (CRS, por sus siglas en inglés). También tomaron parte 10 representantes de la industria (2 compañías y 8 asociaciones), de 27 países, todos los que accedieron voluntariamente a participar en respuesta a la invitación formal formulada al efecto.

Se empleó para la encuesta el formato del *software* libre *SurveyMonkey*⁽⁶⁾ y su contenido se basó en un cuestionario validado por siete ANR. Contempló un total de 116 preguntas organizadas en 10 secciones.

Principales resultados del Proyecto

Los resultados recibidos fueron tabulados y evaluados por ambos coordinadores, los datos erráticos y las respuestas incongruentes fueron depurados. Se constató que todas las ARN de la región emplean el CPF en sus procesos de registro, excepto la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y la agencia de Canadá, *Health Canada* (HC). Los resultados del mapeo por cada sección de la encuesta con las características de las tendencias identificadas, se resumen en el cuadro de la página 58.

Los valores estratégicos de esta etapa terminada se concluyeron en cuatro aspectos fundamentales:

- Los resultados de tendencias regionales son el fruto del trabajo conjunto entre la industria y las ARN, lo que aporta un valor adicional en el enfoque e identificación de los aspectos a mejorar.
- Este proyecto ha acometido el estudio de mayor alcance realizado en la región y constituye un paso de avance para acortar las brechas y brindar una nueva oportunidad para discutir el valor sanitario del CPF en los procesos de registro.
- El Proyecto se ha ejecutado en el contexto de la consulta de la OMS para la actualización del Esquema, circunstancia especialmente importante y oportuna para este análisis y su seguimiento con aportes para el ambiente global.
- Se logró una amplia caracterización de las prácticas y requerimientos de la región en el empleo del CPF, valiosa para evaluar y perfeccionar los sistemas reguladores en función de las demandas actuales.

Cuadro - Secciones de la encuesta y tendencias regionales del uso del Certificado de Producto Farmacéutico identificadas

No.	Sección	Tendencias identificadas
		Se requiere presentar el CPF en el momento de la solicitud inicial Se admite la sustitución del CPF por otro documento Se requiere el CPF emitido por la ARN del país de procedencia. No se requiere que sea de países de alta vigilancia Es obligatorio el registro previo del producto y la declaración de esto en el CPF. No se requiere registro en el país de origen Se acepta el CPF emitido por la ARN que registró el producto, aunque no sea la del país de origen
	Sometimiento ^a de solicitudes de medicamentos/ productos farmacéuticos nuevos	Se acepta el CPF del país que otorgó el registro basado en la inspección de las Buenas Prácticas de Manufactura realizada por otra ARN (tercera ARN) El país de origen es como concepto, el país donde se ubica el sitio de fabricación del producto terminado La presentación del CPF no implica reducción de la información o simplificación del expediente de solicitud ni el empleo de vías ágiles o aceleradas para el registro. Se realiza la evaluación completa de las solicitudes. En 12 países hay vías ágiles y documentación simplificada, para productos aprobados por autoridades "exigentes" como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y Health Canada de Canadá. También se constató cierto nivel de reconocimiento para los registrados por las ARNr
	Sometimiento ^a de solicitudes de renovación	Cuando existe la renovación del registro, se solicita el CPF con los mismos requisitos de la inscripción, sin que sea emitido por la misma ARN Se requiere información del estado de la comercialización del producto en el CPF
	Sometimiento ^a de los cambios/las variaciones posteriores a la aprobación	Donde está establecida la aprobación de modificaciones del registro, se solicita CPF para todos los cambios con los mismos requisitos de la inscripción El CPF debe ser emitido por la misma ARN que emitió el de la inscripción
	Formulario/contenido del documento del CPF/Certificado de Libre Venta	Se requiere incluir información en el CPF sobre: - estado de comercialización del producto; - diluyente cuando aplica y; - todos los centros de fabricación involucrados en la producción a granel, empaque primario, embalaje y liberación final. No se requiere adjuntar al CPF información para el paciente ni para los profesionales de salud

Cuadro (continuación)

No.	Sección	Tendencias identificadas
	Evaluación del CPF por la ARN	Todas las ARN realizan la evaluación del CPF, generalmente con el respaldo de su legislación nacional. Como resultado tienen experiencia con acciones de rechazos totales o parciales y pedidos de información adicional por datos omitidos Toda la información contenida en las secciones del CPF se consideran relevantes para determinar las características futuras del registro del medicamento No existen consideraciones particulares de evaluación para el tiempo en el mercado declarado Se reconoce la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura del sitio de fabricación del producto, cuando se declara en el CPF
	Evaluación del registro previo en el país de origen (aplicable solo en los casos en que se requiere registro previo en el país de origen)	Todas las ARN informaron evaluar el registro previo declarado en el CPF mayormente respaldadas por la legislación Se solicita información adicional si el producto está registrado/aprobado en el país de origen, pero no se comercializa en el mismo En otros apartados no fue posible establecer tendencias por falta de consistencia en las respuestas
	Efectos de la cancelación o suspensión de registro en el país emisor del CPF	El titular debe informar a la ARN receptora la suspensión y cancelación del registro en el país emisor del CPF, conforme la legislación nacional La cancelación del registro en el país emisor del CPF no implica la cancelación automática en la ARN receptora. Se produce el impacto en la renovación y en posibles ajustes del registro
	CPF y estado de comercialización del producto	No se requiere comercialización activa del producto en el país que emite el CPF, para nuevas solicitudes / renovaciones / modificaciones No hay requisitos específicos para el estado de la comercialización del producto, por ejemplo, en caso del tiempo de comercialización
	Otras informaciones relevantes	Existe falta de capacitación del personal de las ARN sobre el Esquema. Las respuestas manifiestan necesidad de capacitaciones externas No se acepta el CPF electrónico (eCPF), es una figura inexistente en las normativas nacionales. Las escasas ARN que lo aceptan piden legalización y traducción cuando no se emiten en castellano La legalización del CPF es una práctica generalizada y legislada Se aceptan solicitudes solo del titular del Registro o su representante legal Existen plazos de aceptación para la validez de los CPF recibidos No hay requisitos específicos para el CPF atendiendo al tipo de producto, por ejemplo, para biológicos

Cuadro (continuación)

No.	Sección	Tendencias identificadas
	Preguntas sobre emisión del CPF (aplicable solo a las ARN que emiten CPF)	Existen plazos específicos para la emisión de los CPF, que oscilan entre 5 y 20 días, aunque excepcionalmente son mayores No es práctica regional que las ARN emitan el eCPF o documento electrónico, aunque un par de ARNr declararon hacerlo Se establece un plazo de validez para los CPF que emiten las ANR de la región, que oscila entre uno y dos años Existe un elevado cumplimiento del contenido establecido por la OMS según el CPF Modelo

(*) Se emplea el término *sometimiento* en relación con la presentación de las solicitudes, conforme al texto elaborado y circulado en la encuesta por los coordinadores del proyecto.

El 11 de diciembre de 2020 se realizó un *webinar* para el lanzamiento del informe de los resultados de la Primera Etapa del Proyecto, con el objetivo de retroalimentar e involucrar a los países de la región y a la industria con la caracterización realizada y dar visibilidad al trabajo ejecutado en presencia de expertos de OMS y del Centro para la Innovación en la Ciencia Reguladora (CIRS). Se circularon previamente el resumen ejecutivo y la versión completa del informe en español e inglés. Tomaron parte en la sesión virtual más de 120 representantes de 20 países de la región y se contó con panelistas de OMS y CIRS. Se realizaron intervenciones introductorias a cargo de los directivos de CECMED y FIFARMA, se compartió una presentación ilustrativa de los resultados del informe de mapeo y se respondieron preguntas. Las preguntas no respondidas durante la reunión virtual por razones de tiempo fueron publicadas con sus respuestas con posterioridad.

El informe ha sido diseminado en las páginas web del CECMED⁽⁷⁾ y FIFARMA, así como en las redes sociales de FIFARMA. Otras acciones en cinco eventos internacionales realizados en el 2018 sobre todo⁽⁸⁻¹²⁾ han brindado visibilidad al avance e impacto de este estudio. La última presentación correspondió a un cartel virtual en la *DIA Global Conference*.⁽¹³⁾

PERSPECTIVAS

En enero de 2021 el documento se enviará a todos los miembros de la Red PARF. A partir de esa fecha iniciará el desarrollo del segundo objetivo del proyecto, para contribuir a identificar las oportunidades de mejora mediante la elaboración de la primera versión de un documento pionero en la promoción de prácticas perfeccionadas con el CPF en el área titulado "Las mejores prácticas en el empleo del Certificado de un Producto Farmacéutico (CPF) en Las Américas". Estas se discutirán con las partes interesadas e incluirán los conceptos relevantes de nuestro entorno, los retos en la región, recomendaciones a PARF, buenas prácticas enfocadas a la revisión de políticas, procedimientos y guías que permitan mejorar los métodos actuales y optimizar los requerimientos sobre el CPF y su eficaz empleo. El documento se someterá a la consideración del Comité Directivo de la Red PARF para su posible recomendación de adopción por la Conferencia de la Red. Se espera con esto dotar a la comunidad latinoamericana de una herramienta que

favorezca la convergencia en la materia, con impacto en el acceso oportuno a los medicamentos en nuestros países.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPS. Plan de Desarrollo Estratégico de la Red PARF 2014-2020. 2020 [Acceso 01/11/2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/plan-desarrollo-estrategico-red-parf-2014-2020>
2. OMS. Resolución de la Asamblea Mundial de la Salud 50.3. Directrices sobre el Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional. [Acceso 01/11/2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204060/WHA50_R3_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. OPS. Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras de Medicamentos. Reevaluación 2017. [Acceso 01/11/2020]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=es
4. WHO. Proposal for Revision of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce. 2018 [Acceso 01/11/2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/current-projects/qas18-768-rev1-who-certification-scheme.pdf?sfvrsn=53b90a_2
5. Plataforma Regional sobre Acceso e Innovación para las Tecnologías de la Salud. [Acceso 01/11/2020]. Disponible en: <https://prais.paho.org/es/inicio/>
6. SurveyMonkey. [Acceso 01/11/2020]. Disponible en: https://www.surveymonkey.com/?ut_source=homepage&ut_source3=header
7. CECMED. Lanzamiento del Informe con Evaluación de los Requisitos del CPF en la Región de Las Américas. [Acceso 01/12/2020]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/noticias/lanzamiento-informe-evaluacion-requisitos-cpf-region-americas>
8. Schofield I. Stress test for WHO's Quality Certificate Scheme in the Americas. Pink Sheet. Informa Pharma Intelligence. 24 September 2018 [Acceso 01/10/2020]. Disponible en: <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS123929/Stress-Test-For-WHOs-Quality-Certificate-Scheme-In-The-Americas>
9. CECMED-FIFARMA. CPP Requirements for Medicines Registration in the Region of the Americas. A PANDRH CPP Project. DIA Global Forum 2018 [Acceso 01/11/2020]. Disponible en: <https://fifarma.org/en/cecmed-fifarma-project-presented-in-the-2020-dia-global-conference/#:~:text=The%20project%20%E2%80%9CAssessing%20CPP%20requirements%20for%20drug%20registration,practices%20related%20to%20the%20use%20of%20the%20CPP>
10. PAHO. PANDRH Project update: Assessing CPP requirement for medicines registration –presentation of the preliminary outcomes. PANEL E: Regulating supply chain and its impact in Health Systems. Conferencia de la Red PARF, El Salvador, octubre 24 al 26 de 2018 [Acceso 01/12/2020] Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/c-luwis-m-freitas-pandrh-project-update-assessing-cpp-requirement-medicines-registration>
11. Colegio Nacional de Químicos, Farmacéuticos y Biólogos. XIX Convención Nacional de Responsables Sanitarios de Industria Químico Farmacéutica. 22 al 24 de agosto de 2018. Juriquilla, Querétaro, México; 2018 [Acceso 01/12/2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ydbp01omKhs>

12. OMS. Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos de la OMS (ICDRA). Ponencia PANDRH's Project "Assessing CPP requirements for drug registration processes in the Region of the Americas, towards more timely access to medicines and more convergent regulatory approaches". Pre-ICDRA, Workshop 2: Certification of Pharmaceutical Products: Is it still "fit for Purpose" in a modern environment. Dublín, Irlanda 3-7 Septiembre; 2018.
13. CECMED-FIFARMA. CPP Requirements for the Registration of Medicines in The Americas. A Project of the Pan-American Network for Drug Regulatory Harmonization (PANDRH) jointly coordinated by CECMED and FIFARMA. Poster 2020 DIA Global Conference. [Acceso 01/11/2020]. Disponible en: <https://fifarma.org/wp-content/uploads/2020/07/Poster-DIA-Global.pdf>

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Celeste Aurora Sánchez González <https://orcid.org/0000-0002-8989-8667>: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, visualización y redacción - borrador original.

Cammilla Horta Gomes <https://orcid.org/0000-0003-2215-3924>: Redacción, revisión y edición.



• ANUARIO CIENTÍFICO •

Publicación Anual Especializada del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

<http://www.cecmec.med.cu>



Artículo original

Desarrollo de recursos de actualización en reglamentación sobre farmacovigilancia, según la Organización Mundial y Panamericana de Salud

Development of resources for updating on Pharmacovigilance Regulation. World and Pan American Health Organization

Ana Laura Ferrer Hernández¹, Celeste Aurora Sánchez González^{1*}

Palabras clave

reglamentación; lineamientos; tendencias reguladoras; autoridades reguladoras; Organización Mundial de la Salud; Organización Panamericana de la Salud.

Resumen

Introducción: La reglamentación es una actividad primordial para los sistemas reguladores de medicamentos. En la Autoridad Nacional Reguladora de Cuba se requiere mantener la actualización sobre las tendencias, pautas, guías y lineamientos de la Organización Mundial y de la Panamericana de la Salud, como primeras referencias para el desarrollo de las disposiciones reguladoras. **Objetivo:** Esta investigación se realizó para mapear los sitios tributarios de consulta permanente sobre reglamentación y tendencias relevantes de farmacovigilancia para autoridades y medicamentos, crear una base de datos y desarrollar una metodología para incorporarla a las rutinas de revisión. **Métodos:** Estudio descriptivo de búsquedas en las páginas web de los dos organismos internacionales y del Centro Colaborador para el monitoreo internacional de medicamentos con el empleo de palabras clave sobre publicaciones, lineamientos y acciones reglamentarias sobre farmacovigilancia realizadas por las autoridades, hasta diciembre de 2020. Se creó una base de datos integrada en Microsoft Office Profesional Plus 2013 con la información recopilada. **Resultados:** Se identificaron cuatro grandes fuentes de la Organización Mundial de la Salud, con 114 referencias. Del Centro Colaborador se compilaron 46 referencias y de la Organización Panamericana de la Salud 11 pautas. **Conclusiones:** La base de datos creada constituye una importante herramienta de actualización para la Autoridad Nacional Reguladora de Cuba, que facilita la alineación de los procesos de elaboración y actualización de disposiciones reguladoras nacionales con los organismos internacionales. La metodología empleada es un modelo a seguir para las rutinas de búsqueda y extender la base a otras fuentes, lineamientos y funciones básicas.

¹Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

*Autora para la correspondencia: sanchez.celeste@gmail.com

Abstract

Keywords

regulation; guidelines; regulatory trends; regulatory authorities; World Health Organization; Pan American Health Organization.

Introduction: Regulation is a primary activity for drug regulatory systems. In the National Regulatory Authority of Cuba, it is required to keep updated on the trends, rules, guides and guidelines of the World Organization and the Pan American Health Organization, as first references for the development of regulatory provisions. **Objectives:** This research was carried out to map the tributary sites of permanent consultation on regulations and relevant pharmacovigilance trends for authorities and medicines, create a database and develop a methodology to incorporate it into the review routines. **Methods:** Descriptive study of searches on the web pages of the two international organizations and the Collaborating Center for International Drug Monitoring with the use of keywords on publications, guidelines and regulatory actions on pharmacovigilance and regulatory actions taken by regulatory authorities, until December. 2020. An integrated database was created in Excel Microsoft Office Professional Plus 2013 with the information collected. **Results:** Four major sources of the World Health Organization were identified, with 114 references. From the Collaborating Center were compiled 46 references, and 11 guidelines from the Pan American Health Organization. **Conclusions:** The database created constitutes an important updating tool for the National Regulatory Authority of Cuba, which facilitates the alignment of the processes of elaboration and updating of national regulatory provisions with international organizations. The methodology used is a model to follow for search routines and extend the base to other sources, guidelines and basic functions.

Recibido: 04/07/2021

Aceptado: 19/09/2021

INTRODUCCIÓN

La reglamentación es una actividad primordial de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARN). Las bases legales y técnicas constituyen una premisa para los sistemas reguladores de productos médicos y el ejercicio de las funciones de todas las ARN, dado que una vez que se les otorgan las facultades y responsabilidades, resulta indispensable establecer los estándares que se consideran adecuados y que serán objeto de verificación. Los procesos de registro, ensayos clínicos y de laboratorio, liberación de lotes, inspecciones, licencias, certificaciones, vigilancia del mercado y farmacovigilancia, entre otros, requieren de documentos jurídicos y lineamientos técnico-metodológicos que orienten su conducción y comprobación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) es el organismo internacional de primera referencia para el desarrollo de la reglamentación del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), para el desempeño del sistema regulador cubano, así como para la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano bajo su alcance. En tal sentido, se requiere mantener la actualización sobre las tendencias reguladoras, pautas, guías y lineamientos de la OMS y también de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), como su brazo ejecutivo en la región de Las Américas y parte del sistema de Naciones Unidas.

En la práctica, para cumplir este propósito se requiere identificar en el centro los sitios en los que se publican los documentos reguladores, las recomendaciones y proyecciones para realizar su revisión periódica y mantener la actualización que exigen los tiempos que corren. Esta información internacional, es parte del entorno regulador externo del Proceso de Reglamentación del Sistema de Gestión de Calidad del CECMED que administra la Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios (SPAR).

Considerando que la farmacovigilancia (Fv) está ligada al surgimiento mismo de los sistemas reguladores de medicamentos y que en la actualidad está claramente identificada como una función básica para las ARN,⁽¹⁾ esta investigación se realizó con el objetivo de mapear las vías y sitios tributarios de consulta permanente para la reglamentación, las tendencias relevantes sobre Fv para las ARN y los medicamentos de la OMS y la OPS, para incorporarlos a las rutinas de revisión de SPAR y estructurar una base de datos con lineamientos clave, como herramienta clave para facilitar la alineación internacional del CECMED.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de los sitios y publicaciones digitales sobre pautas y actividades de corte reglamentario de apoyo a la Fv de medicamentos de uso humano y a las ARN mediante consulta de las fuentes públicas de la OMS y la OPS, hasta diciembre de 2020. Se captó la información de las páginas web de ambos organismos y del Centro Colaborador de OMS para el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos a partir del estudio de la web y el uso de palabras clave. Se confeccionaron hojas de trabajo en Excel Microsoft Office Professional Plus 2013 con datos relevantes como entidad fuente, dirección electrónica, descripción de recomendaciones, lineamientos, tipo de información que muestra, descripción y año.

RESULTADOS

Organización Mundial de la Salud

Sus primeras fuentes identificadas correspondieron a los informes de las reuniones de dos de sus comités de expertos permanentes que evalúan aspectos relacionados con la farmacovigilancia aplicables a las ARN mismas y a la vigilancia de medicamentos y productos biológicos. Estos son el Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas (CEEPF) y el de Patrones Biológicos (CEPB). Para ambos, sus reportes se publican en las Series de Informes Técnicos (SIT), contentivos de los temas discutidos y los lineamientos aprobados.

Comités de Expertos

- *Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas (CEEPF).* Se encontraron dos documentos del CEEPF para las ARN con aplicación para la farmacovigilancia relativos a los principios guía para las pequeñas ARN, publicados en 1990 y actualizados en 1999.⁽²⁾

- *Comité de Expertos en Patrones Biológicos (CEPB)*. Se identificaron 20 referencias del CEPB con pautas para la vigilancia poscomercialización y la farmacovigilancia de vacunas individuales incluidas en las recomendaciones para asegurar la calidad, seguridad y eficacia.⁽³⁾ De ellas, en siete vacunas las pautas fueron de carácter general y en 13, particular para el tipo de vacuna específica. La base de datos creada con las pautas y lineamientos aprobados por ambos comités tiene la configuración que se ilustra a continuación (Fig. 1).

	Ruta de acceso	Informe/TRS	Acépite	Contenido	Función reguladora	Fecha de Aprobación
OMS Comité de Expertos de Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas	https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations	Reporte 31 WHO TRS 790	Anexo 6	Guiding principles for small national drug regulatory authorities.	Autoridad Reguladora Nacional y Farmacovigilancia	1990
		Reporte 35 WHO TRS 885	A8	National drug regulatory legislation: guiding principles for small drug regulatory authorities	Autoridad Reguladora Nacional	1999
		Reporte 43 WHO TRS 840	Anexo 1	Vacuna para la Fiebre Tifoidea (Vi polisacárida)	Farmacovigilancia	1992
OMS Comité de Expertos de Normalización de Biológicos	https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/trs-publications-listing	Reporte 56 WHO TRS 941	Anexo 2	Vacunas inactivadas vs Rabia (producidas en sustratos celulares y huevos embrionarios)	Farmacovigilancia	2005
		Reporte 56 WHO TRS 941	Anexo 3	Vacunas orales vivas atenuadas de Rotavirus	Farmacovigilancia	2005
		Reporte 58 WHO TRS 963	Anexo 3	Meningocócica C y A conjugada	Farmacovigilancia	2007

Fig. 1 - Base de datos de los Lineamientos del Comités de Expertos de la OMS.

Reglamentación de referencia para el módulo de evaluación de la función de farmacovigilancia de las ARN de la Herramienta Global de Puntos de Referencia de la OMS

La versión vigente para medicamentos de la Herramienta Global de Puntos de Referencia (GBT, por sus siglas en inglés) es la Revisión VI+, versión 1 de 2019,⁽¹⁾ que describe los requerimientos de la función básica de farmacovigilancia en el módulo 3, Vigilancia (VL): Indicadores y hojas de datos. Para nuestro compendio presenta dos aspectos de interés, uno sobre la reglamentación que demanda a las ARN y el otro a las pautas que originan las exigencias establecidas que deben conocerse y aplicarse por todas las ARN.

- *Reglamentación de la que debe disponer la ARN para la función de farmacovigilancia*: Se encontró que los seis indicadores y los 31 subindicadores del módulo 3 están potencialmente relacionados con lineamientos, pautas y guías. En particular, un indicador completo (VL01 Disposiciones legales, regulaciones y pautas necesarias para definir el marco regulatorio de vigilancia) y nueve subindicadores especifican los tópicos obligatorios para las bases legales y técnicas reglamentarias objeto de evaluación y representan las tendencias actuales.
- *Pautas de OMS que fundamentan las exigencias para la reglamentación de la que debe disponer la ARN para la función de farmacovigilancia*: Conforme la estructura del GBT, a cada subindicador le corresponde un conjunto de referencias que fundamentan el origen de las exigencias. Para el indicador uno, al cual hicimos mención arriba fueron un total de cinco y para el módulo completo 11. La base de datos creada con los indicadores-subindicadores y la bibliografía referenciada se ilustra en la figura 2.

Herramienta Global de OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos						
Indicadores del desempeño de Autoridades Reguladoras Nacionales. 2019						
Módulo 3 Vigilancia						
Indicador	WHO document	Sub-Ítem	Contenido			
VL01: Disposiciones legales, regulaciones y pautas asociadas para definir el marco regulatorio de vigilancia	https://www.who.int/publications-detail/indicadores/WHO_TRS_790	VL01.01	Hay disposiciones legales para un sistema de vigilancia nacional.			
		VL01.02	Las disposiciones legales y regulaciones exigen a los fabricantes o titulares de la autorización de comercialización (registro), que establezcan un sistema de vigilancia de sus productos médicos y notifiquen periódicamente los datos de vigilancia a la ARN.			
		VL01.03	Hay pautas para que distribuidores, importadores, exportadores, instituciones de atención de salud, consumidores y otros interesados directos notifiquen las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y los eventos adversos al titular de la autorización de comercialización o la ARN.			
		VL01.04	Las disposiciones legales y regulaciones permiten a la ARN exigir a los fabricantes o titulares de la autorización de comercialización realizar estudios específicos sobre seguridad y efectividad en condiciones concretas.			
Nombre		Año	País	Referencia		
WHO. Guiding principles for small national drug regulatory authorities. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-first report. TRS 790.		1990	Geneva,	https://www.who.int/publications-detail/indicadores/WHO_TRS_790		
WHO. National drug regulatory legislation: guiding principles for small drug regulatory authorities. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fifth report. TRS 885.		1999	Geneva,	https://www.who.int/publications-detail/indicadores/WHO_TRS_885		
WHO. Uppsala Monitoring Centre (UMC). Safety monitoring of medicinal products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre.		2000	Uppsala	https://who-umc.org/		

Fig. 2 - Base con información de la Herramienta de Evaluación OMS 2019.

Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos de la OMS

La información pública sobre la Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos de la OMS (ICDRA, por sus siglas en inglés) tiene su acceso en la página web de la OMS,⁽⁴⁾ y está disponible para las 11 reuniones, celebradas en los últimos 22 años (1996 al 2018). Como resultado de la revisión de las recomendaciones emitidas para los temas de farmacovigilancia tratados, se encontraron 146, de ellas 49 dirigidas a las ARN de los Estados Miembros y 97 para la OMS. La farmacovigilancia se abordó en todas las reuniones, excepto en la octava, de 1996; en siete reuniones en plenarias como único aspecto a tratar, en tres solamente asociada a otros temas y en seis reuniones tratada en ambas modalidades. El total de temas fue de 39. La base de datos creada con la descripción de las recomendaciones se aprecia en la figura 3.

 ICDR				
Año	Temas	Recomendaciones		
CONFERENCIA INTERNACIONAL DE AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE LA OMS https://www.who.int/news/qualification-prequalification-regulation-and-safety/regulatory-convergence-networks/icdra				
1999	Transparencia en el seguimiento de la seguridad de los medicamentos	EM	Deben elaborarse planes para la vigilancia posterior a la comercialización durante el desarrollo del fármaco.	
1999	Los problemas de seguridad de productos de plasma	OMS	La OMS debería colaborar con los Estados Miembros para fortalecer la experiencia técnica de las autoridades nacionales de control en la regulación de productos de plasma, especialmente aquellos países con actividades o instituciones de fraccionamiento de plasma para asegurar la calidad, seguridad y eficacia adecuadas de los productos de plasma. Esto incluye un énfasis especial en las pruebas virales, los procedimientos de inactivación viral y la vigilancia de enfermedades virales y otras enfermedades transmitidas por transfusiones.	

Fig. 3 - Base contentiva de recomendaciones en la Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos de la OMS (1999-2018).

Centro Colaborador de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos de Uppsala

La web del Centro Colaborador de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés) tiene acceso a través de la dirección <https://www.who-umc.org/>. En esta página se ubicaron dos apartados de interés para su revisión periódica:

- *Programa Internacional de OMS para el Monitoreo de Medicamentos*: Hasta 2020 se encontraron aquí los lineamientos de farmacovigilancia de 32 países seleccionados:⁽⁵⁾ Arabia Saudita, Bolivia, Brasil, Bulgaria, Cuba, India, Iraq, Madagascar, México, Marruecos, Namibia, Nigeria, Filipinas, Serbia, Suráfrica y Venezuela. Se excluyeron de la base los publicados en idioma ruso, vietnamita e indonesio.

- **Recursos y respaldo:**⁽⁶⁾ Contiene servicios para mejorar la capacidad técnica y comunicación de los países miembros entre ellos 13 lineamientos y guías del propio UMC y OMS, para estrategias, sistemas nacionales de farmacovigilancia, reportes, evaluaciones y manejo de crisis.

La base de datos creada con esta información se observa en la figura 4.

Programa Internacional de OMS para el Monitoreo de Medicamentos Lineamientos sobre Farmacovigilancia de países seleccionados			
País	Fecha	Referencia	
A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug or Vaccine Reaction/Events in Zambia	Zambia	01/05/2006	https://www.who-umc.org/media/1096/zambia.pdf
Guidelines for the National Pharmacovigilance System in Kenya	Kenya	01/02/2009	https://www.who-umc.org/media/1080/kenya.pdf
Guide National de Pharmacovigilance (Direction de la Pharmacie et des Laboratoires)	Sénégal	01/12/2010	https://www.who-umc.org/media/1091/senegal.pdf
Normas de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia	Venezuela	01/12/2010	https://www.who-umc.org/media/1094/venezuela.pdf
Sistema Nacional de Farmacovigilancia - Movilizados por el Derecho a la Salud y la	Bolivia	01/01/2011	https://www.who-umc.org/media/1068/bolivia.pdf
Rules and Procedures for the Cuban pharmacovigilance system	Cuba	01/01/2011	https://www.who-umc.org/media/1073/cuba.pdf

Recursos y respaldo sobre Farmacovigilancia y Centros Nacionales			
Nombre	Año	Publicado por	Referencia
Requerimientos Mínimos para establecer un Sistema Nacional de Farmacovigilancia Funcional	2010	OMS y el Fondo Global de lucha contra el SIDA, la malaria y la tuberculosis.	https://www.who-umc.org/media/1113/por_minimum_requirements_2010_2.pdf
Evaluación Estandarizada de Casualidad	2018	UMC	https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-casualty-assessment-2018-span.pdf
Esperando lo Peor. Guía práctica para conocer y desarrollar habilidades para el manejo de las crisis.	2020	UMC	https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-casualty-assessment-2018-span.pdf

Fig. 4 - Base de datos con información del Centro Colaborador de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos de Uppsala.

Reglamentación de la OPS sobre farmacovigilancia

La OPS tiene organizadas sus publicaciones sobre farmacovigilancia en el apartado de temas, al que se accede a partir de la selección de la letra inicial "F" para farmacovigilancia y por vía de acceso se incorporaron a la base tres (3) estudios y guías para el ejercicio de la farmacovigilancia.⁽⁷⁾ La búsqueda directa por la palabra clave de *Farmacovigilancia*⁽⁸⁾ permitió identificar e incorporar a la base 11 referencias de documentos relevantes a los fines de esta investigación. La base de datos con documentos de la OPS se ilustra en la figura 5.

Búsqueda por temas. OPS. Estudios y guías para el ejercicio de la Fv https://iris.paho.org/browse?type=subject&value=Farmacovigilancia			
Nombre	Año	Referencia	
Validación de un cuestionario para evaluar causas administrativas de la baja notificación de reacciones adversas a los medicamentos	2016	https://iris.paho.org/handle/10665.2/28541	
Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF). Red de Puntos Focales de Fv de Las Américas. Señales en Farmacovigilancia para las Américas	2018	https://iris.paho.org/handle/10665.2/49596	
Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF). Regulación de productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos: nota conceptual y recomendaciones de la IX Conferencia de la Red PARF	2019	https://iris.paho.org/handle/10665.2/51557	

Publicaciones sobre Farmacovigilancia https://www.paho.org/en/topics/pharmacovigilance			
Nombre	Fecha	Referencia	
La importancia de la Farmacovigilancia	23/11/2002	https://www.paho.org/en/documents/importance-pharmacovigilance-2002-who	
La seguridad de los medicamentos en los programas de salud pública, una herramienta esencial	23/11/2006	https://www.paho.org/en/documents/safety-medicines-public-health-programmes-pharmacovigilance-essential-tool-2006-who	
Farmacovigilancia de los antirretrovirales en los países de escasos recursos	22/11/2007	https://www.paho.org/en/documents/pharmacovigilance-antiretrovirals-resource-poor-countries-2007-who	
Manual práctico sobre la farmacovigilancia de los medicamentos antipalúdicos	23/11/2007	https://www.paho.org/en/documents/practical-handbook-pharmacovigilance-antimalarial-medicines-2007-who	
Manual práctico sobre la farmacovigilancia de los medicamentos antirretrovirales	11/10/2009	https://www.paho.org/en/documents/practical-handbook-pharmacovigilance-antiretroviral-medicines-2009-who	
Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF). Documento Técnico No. 5, Buenas prácticas de farmacovigilancia para Las Américas	01/06/2011	https://www.paho.org/en/documents/good-pharmacovigilance-practices-americas-2011	

Fig. 5 - Base de datos con información de la Organización Panamericana de la Salud sobre farmacovigilancia.

DISCUSIÓN

Se observó que los informes de las SIT del CEEPF de la OMS se han emitido desde hace 10 años y son solamente regulaciones de carácter general, útiles para la organización de las ARN y para la farmacovigilancia como parte de sus funciones, mientras que los informes del CEPB son la vía de búsqueda para las pautas de farmacovigilancia de vacunas tanto generales, como para vacunas específicas y que mantienen su actualización. Las últimas datan del 2019.

El documento actual que brinda detalles sobre el desempeño esperado por la OMS en cuanto a la farmacovigilancia es la Herramienta Global de Puntos de Referencia, que estuvo disponible desde 2019 y continuó completándose en 2019 y 2020, por lo que en sí misma es el documento más relevante para las ARN. Las pautas, documentos normativos y de tendencias que incluye tienen la característica de presentarse relacionadas con las exigencias que serán evaluadas para determinar los niveles de madurez de las ARN y por ello son valiosas al constituir un modelo de implementación de los requerimientos.

La información normativa del UMC se caracteriza por su enfoque al reporte y análisis de las notificaciones de eventos o reacciones adversas de medicamentos y a los sistemas y centros nacionales de farmacovigilancia. Considerando su papel de coordinador de la red mundial de farmacovigilancia y, en consecuencia, la interrelación con los países, constituye una fuente de información para pautas aplicadas a este campo que debe ser revisada periódicamente por las ARN. La posibilidad de consultar los lineamientos de farmacovigilancia de varios países es sin duda, una oportunidad de evaluar las perspectivas de diferentes países en este campo y compartir experiencias reguladoras. Adicionalmente en este tópico, se identificó la necesidad de actualizar la sección de los lineamientos por país con la Regulación M-81-15 *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. Medicamentos de uso humano* aprobadas por el CECMED mediante su Resolución No. 215/2015, en diciembre de 2015.

El análisis y la captación de datos sobre las Recomendaciones de las ICDRA son el clásico caso de una fuente en la que las ARN pueden informarse sobre las perspectivas y tendencias reguladoras, ya que en estas no se aprueban ni publican lineamientos, sino se discuten temas en desarrollo y se identifican las necesidades reglamentarias por tema con las acciones que corresponden a la OMS y a las ARN. La farmacovigilancia no es una excepción y en la revisión se pudo identificar que siempre ha sido tratada como tópico independiente y vinculada a temas específicos, tales como sangre, medicamentos pediátricos, biosimilares, vacunas, productos biológicos y hierbas medicinales, así como a temas generales como la gestión de crisis, preparación para seguridad y pandemia, participación de los consumidores en los informes de vigilancia y más recientemente en colaboración normativa, convergencia, armonización y trabajo compartido. Su trascendencia es tal que en la última ICDRA el lema que la presidió fue el de "Vigilancia de seguridad inteligente: Un enfoque de ciclo de vida para promover la seguridad de los productos médicos".

La reglamentación publicada por la OPS presenta como elemento distintivo esperado la inclusión de guías preparadas en respuesta a las necesidades de la región y exhibe una característica

común a todas las fuentes identificadas, también esperada, que es la de citas coincidentes de documentos de la OMS. Esto motivó que la preparación de las bases de reglamentación se confeccionaran juntas para OMS y OPS, ya que esta investigación es parte de la tesis en opción del título de Licenciada en Ciencias farmacéuticas de la primera autora, ahora especialista de SPAR y tuvo alcance a otros organismos internacionales.

CONCLUSIONES

La base de datos creada para la consulta permanente sobre la reglamentación de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano de OMS y OPS constituye una importante herramienta de actualización para el CECMED, que facilita la alineación de los procesos de elaboración y actualización de disposiciones reguladoras nacionales con estos organismos. La metodología empleada es un modelo a seguir para las rutinas de búsqueda y extender la base a otras fuentes, lineamientos y funciones básicas.

RECOMENDACIONES

Emplear la metodología desarrollada en esta investigación para búsquedas en otros organismos internacionales y compartirla con todas las áreas técnicas del CECMED.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global benchmarking tool plus (gbt+) for evaluation of national regulatory system of medical products, Vigilance (VL): Indicators and fact sheets Revision VI+ version 1. [Acceso 10/12/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/03-gbt-plus-rev-vi-plus-ver1-vl>
2. Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas. [Acceso 10/12/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>
3. Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos de Normalización de Biológicos. [Acceso 10/10/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/trs-publications-listing>
4. World Health Organization. International Conferences of Drug Regulatory Authorities. [Acceso 10/12/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/regulatory-convergence-networks/icdra>
5. Uppsala Monitoring Centre. WHO Programme for international drug monitoring. [Acceso 10/12/2020]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/country-guidelines/>
6. Uppsala Monitoring Centre. Resources and support [Acceso 10/12/2020]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/resources-and-support/>

7. Pan American Health Organization. Pharmacovigilance [Acceso 10/12/2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/pharmacovigilance>
8. Organización Panamericana de la salud. Farmacovigilancia [homepage on the Internet] 2020. [Acceso 10/12/2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Ana Laura Ferrer Hernández <https://orcid.org/0000-0003-2344-1872>: Investigación, validación, visualización, revisión y edición.

Celeste Aurora Sánchez González <https://orcid.org/0000-0002-8989-8667>: Conceptualización, curación de datos, investigación, visualización, redacción - borrador original, revisión y edición.



• ANUARIO CIENTÍFICO •

Publicación Anual Especializada del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

<http://www.cecmec.med.cu>



Artículo original

Automatización de las actividades clave del Proceso de Reglamentación como herramienta de la mejora continua

Automation of key activities in the Regulation Process as a tool for continuous improvement

Miriam Bravo Vaillant¹, Celeste Sánchez González^{1*}

Palabras clave

automatización; reglamentación; mejoras.

Resumen

Introducción: Elevar la calidad en el trabajo, obtener resultados confiables y generar evidencias trazables constituyen metas para implementar buenas prácticas reguladoras en el Proceso de Reglamentación de la autoridad reguladora cubana. **Objetivo:** Caracterizar las necesidades de automatización, el diseño, desarrollo y las mejoras por la implementación de aplicaciones, combinando la experiencia reguladora con el empleo de soluciones informáticas. **Métodos:** Estudio longitudinal retrospectivo, descriptivo de acciones y resultados de la automatización en la Sección de Políticas y Asuntos Reguladores entre 2016 y 2020. Se captó información compartida de balances anuales, presentaciones en eventos de la Intranet y de publicaciones en el *Boletín Anuario Científico*. Se abordó el diagnóstico de necesidades, características de las aplicaciones diseñadas y resultados de su implementación. Las dianas fueron la edición-diseminación del *Boletín Ámbito Regulador*, el control de la elaboración de disposiciones reguladoras y su base de datos histórica. El lenguaje de programación utilizado para las aplicaciones fue *Visual Basic*. **Resultados:** La edición del boletín en formato estandarizado generado automáticamente se logró con MACRAM. Para la diseminación individualizada se desarrolló DISSPAR dotándola de trazabilidad mediante una lista de destinatarios y generación de mensajes de envío. Se optimizaron las prestaciones mediante CONDISSPAR, que identifica errores de entrega y produce reportes de actualización de la lista de suscriptores. El control único, con registros y evidencias del proceso de elaboración se obtuvo mediante CONELAMAX, garantizando la generación de estadísticas. La base histórica se robusteció mediante BAREG, que estandariza la información, emite alertas y restaura los hipervínculos huérfanos. **Conclusiones:** Las mejoras en organización, eficiencia y calidad obtenidas con el empleo de la automatización del control de actividades de reglamentación han sido clave para optimizar servicios reguladores para los usuarios y satisfacer necesidades institucionales internas.

¹Sección de Políticas y Asuntos Reguladores, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: sanchez.celeste@gmail.com

Abstract

Keywords

automation; regulation; improvements.

Introduction: Raising the quality of work, obtaining reliable results and generating traceable evidence are goals to implement good regulatory practices in the Regulation Process of the Cuban regulatory authority. **Objective:** Characterize the needs for automation, design, development and improvements for the implementation of applications, combining regulatory experience with the use of computer solutions. **Methods:** Retrospective, descriptive longitudinal study of actions and results of automation in the Policy and Regulatory Affairs Section between 2016 and 2020. Shared information was collected from annual balances, presentations at Intranet events and publications in the Scientific Yearbook Bulletin. The diagnosis of needs, characteristics of the designed applications and results of their implementation were addressed. The targets were the edition-dissemination of the Regulatory Area Bulletin, the control of the elaboration of regulatory provisions and its historical database. The programming language used for the applications was Visual Basic. **Results:** The publication of the bulletin in an automatically generated standardized format was achieved with MACRAM. For individualized dissemination, DISSPAR was developed, providing it with traceability through a list of recipients and generation of delivery messages. Performance was optimized through CONTDISSPAR, which identifies delivery errors and produces update reports on the subscriber list. The single control, with records and evidence of the production process, was obtained through CONELAMAX, guaranteeing the generation of statistics. The historical base was strengthened through BAREG, which standardizes the information, issues alerts and restores orphan hyperlinks. **Conclusions:** The improvements in organization, efficiency and quality obtained with the use of the automation of the control of regulatory activities have been key to optimizing regulatory services for users and satisfying internal institutional needs.

Recibido: 04/07/2021

Aceptado: 19/10/2021

INTRODUCCIÓN

Elevar la calidad en el trabajo, racionalizar el empleo de recursos, obtener resultados confiables y generar evidencias trazables constituyen metas de eficacia indispensables para la implementación de las Buenas Prácticas Regulatorias (BPR),⁽¹⁾ básicas para desarrollar las funciones de la Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios (SPAR), del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).

El volumen de información que se maneja en esta sección, que administra el Proceso de Reglamentación del Sistema de Gestión de Calidad del Centro es considerable y se mantiene en crecimiento constante. Esto supone la necesidad de disponer de procedimientos que respondan a tales demandas y permitan elevar los niveles de calidad en correspondencia con el desarrollo y la madurez que ha alcanzado esta Autoridad Nacional Regulatoria, reconocida como referencia para la región de Las Américas.⁽²⁾

El nivel de automatización del CECMED se incrementó notablemente en 2014 al trasladarse a su sede actual. Esto constituyó un hito en su evolución y prácticas reguladoras,⁽³⁾ al disponer de equipamiento, conectividad y redes informáticas muy superiores a las del anterior centro. De igual manera, la estructura del Grupo de Trabajo del Sistema Regulador, encargado de la reglamentación bajo el alcance de esta institución, pasó a la categoría de sección y se completaron los recursos humanos. A partir de este fortalecimiento, se emprendió la tarea de mejorar su actuación para hacer de la reglamentación una función de avanzada, según el lema que encabezó su labor en los años posteriores.

Se materializó, a partir de ese mismo año, el redimensionamiento de las prácticas para la reglamentación y el sistema jurídico-regulador, y también se inició el proceso de actualización y perfeccionamiento de la base reglamentaria de medicamentos y diagnosticadores.^(4,5)

En 2015 y los años posteriores se continuó profundizando en la implementación de las BPR en SPAR y se hizo evidente la necesidad de incorporar la automatización en sus procesos para resolver limitaciones típicas del trabajo exclusivamente manual.

Esta investigación se llevó a cabo para caracterizar las necesidades de automatización identificadas a través de años dedicados al control de disposiciones reguladoras, el diseño y los resultados de la implementación de aplicaciones en procesos clave del trabajo de SPAR con la reglamentación, con recursos propios que combinaron la experiencia en el sistema de regulación y la aplicación de herramientas informáticas.

MÉTODOS

Estudio longitudinal retrospectivo y descriptivo de las acciones y los resultados de automatización en la SPAR. El periodo evaluado fue de 5 años (2016-2020). Se captaron los datos de los informes de balance anuales de la SPAR, de las presentaciones en eventos científico-técnicos del CECMED, disponibles en la Intranet^(6,7) y de artículos previos relacionadas con el tema, publicados fundamentalmente en el *Boletín Anuario Científico*. Los ejes de la investigación fueron el diagnóstico de necesidades, las características de las aplicaciones diseñadas y los resultados de su implementación. Las dianas fueron los procesos de control de la elaboración de disposiciones reguladoras (DDRR) con sus 12 etapas,⁽⁸⁾ la edición y diseminación del *Boletín Ámbito Regulador*⁽⁹⁾ y el robustecimiento de la base de datos histórica de las DDRR.

RESULTADOS

El diagnóstico de los problemas potencialmente solucionables con la automatización, identificó en primer lugar la ausencia de herramientas informáticas en procedimientos de trabajo, la inconsistencia en la generación de estadísticas, la alta probabilidad de riesgo de errores, así como la dispersión de los controles en la elaboración de las DDRR, que limitaba la trazabilidad e impedía la efectividad de las consultas con rapidez y calidad de los resultados.

Las aplicaciones desarrolladas conforme las cuatro dianas identificadas fueron cinco. Para el proceso de diseminación del *Boletín Ámbito Regulador* los problemas a resolver fueron la ausencia de trazabilidad y retroalimentación y para esto se crearon dos aplicaciones:

- Una aplicación propia para realizar la diseminación individualizada del ámbito regulador, con el nombre de *DISSPAR, como contracción de diseminación por SPAR*. Fue creada en el lenguaje de programación Visual Basic.net (*VB.NET*),⁽¹⁰⁾ que se enlaza con el Microsoft Outlook para la emisión de mensajes electrónicos, generando un mensaje de evidencia con la lista de destinatarios, el asunto y el ámbito regulador adjunto a los correos enviados.
- Para controlar, recibir y registrar los informes de entrega de la diseminación individualizada del ámbito regulador empleando *DISSPAR* y calcular la eficacia del proceso, se desarrolló *CONTDISSPAR como apócope de control de DISSPAR*. Se diseñó en Microsoft VBA (Visual Basic para aplicaciones),⁽¹¹⁾ que descarga los informes de entrega recibidos en Microsoft Outlook y los registra en una tabla Excel Microsoft Office Professional Plus 2013, de donde extrae los informes para la actualización de la lista de suscriptores.

Ambas aplicaciones se han implementado por 5 años, en 144 boletines diseminados a más de 350 usuarios, con información de 70 DDDR, 87 medidas sanitarias de seguridad, 310 licencias de operaciones y 135 certificaciones de buenas prácticas (Tabla). Los problemas más comunes identificados fueron correo lleno y usuario no identificado.

Para el proceso de edición del *Boletín Ámbito Regulador*, se creó una aplicación. Con el objetivo de editar el boletín en un formato estandarizado generado automáticamente, se introdujo la aplicación denominada *MACRAM*, que significa Macros. Basado en Visual Basic para Microsoft Word,⁽¹²⁾ consiste en el empleo de macros como grupo de instrucciones de ejecución secuencial que permiten economizar tareas. En los 5 años estudiados se emitieron 614 resoluciones a publicar por el Área Jurídica, todas con su edición favorecida con la ayuda de *MACRAM* (véase la Tabla). El tiempo de demora en publicación se redujo de 25 días a un día.

Para el control del proceso de todas las etapas de la elaboración de DDDR, eliminando la dispersión, de manera centralizada, normalizada, predecible y única se diseñaron dos herramientas, fundidas en el tiempo en una optimizada: *CONELA*.

Para el registro de datos como parte del control de la elaboración de las DDDR, se desarrolló la aplicación identificada como *CONELA*, cuyo significado fue el de control de la elaboración. Fue diseñada en Visual Basic para Access Microsoft Office Professional Plus 2013.⁽¹³⁾ Relacionada con *CONELA*, se preparó otra aplicación destinada al archivo de evidencias diseñada en Visual Studio.net.⁽¹³⁾ Ambas aplicaciones se unieron para crear una sola, nombrada *CONELAMAX* (CONTROL de ELABoración MÁXimo). Refleja la etapa de elaboración en que se encuentra cada DR y ubica los campos de registro desactualizados, también enlaza las evidencias almacenadas en cada etapa con los registros establecidos. Asimismo, genera estadísticas e informes para las etapas en los intervalos de fechas que se indiquen y también para defectos de calidad detectados. A

través de los 5 años de empleo, esta posibilidad del sistema se ha ajustado a las necesidades de obtención de informes periódicos establecidos en el CECMED. Como se muestra en la tabla, el volumen de información que se registra en el proceso de elaboración es inmenso y solo un sistema automatizado como este, logra dar respuestas rápidas y fiables.

Tabla - Empleo de las aplicaciones en el periodo 2016-2020

Aplicación	Empleo 2016-2020
DISSPAR Diseminación individualizada del Ámbito Regulador	Diseminados 2016: 25 AR; 9 DDDR; 348 usuarios 2017: 28 AR; 6 DDDR; 357 usuarios 2018: 26 AR; 10 DDDR; 353 usuarios 2019: 27 AR; 12 DDDR; 363 usuarios 2020: 22 AR; 14 DDDR; 375 usuarios
CONTDISSPAR Recepción y registro de informes de entrega de DISSPAR	Actualización de suscriptores 2016: 99 nuevas; 114 eliminadas 2017: 53 nuevas; 42 eliminadas 2018: 20 nuevas; 28 eliminadas 2019: 47 nuevas; 23 eliminadas 2020: 19 nuevas; 17 eliminadas
MACRAM Macros WORD para la edición del Boletín	Resoluciones editadas 2016: 116 2017: 155 2018: 115 2019: 128 2020: 100
CONELAMAX Control único automatizado de elaboración de DDDR	Evidencias almacenadas 2016: 22 DDDR con 132 carpetas 2017: 32 DDDR con 256 carpetas 2018: 36 DDDR con 360 carpetas 2019: 28 DDDR con 280 carpetas 2020: 43 DDDR con 430 carpetas
BAREG Acceso automatizado a la base de datos reguladora	Acceso en Base de Datos 2016: 472 DDDR, 412 resoluciones 2017: 480 DDDR, 420 resoluciones 2018: 491 DDDR, 431 resoluciones 2019: 505 DDDR, 455 resoluciones 2020: 538 DDDR, 478 resoluciones

Legenda: AR: Boletín Ámbito Regulador; DDDR: disposiciones reguladoras.

Para asegurar la integridad y robustez de la base de datos Excel de la reglamentación histórica del CECMED, se concibió la aplicación BAREG

La base de datos reguladora histórica en formato de hoja de cálculo de Excel contiene más de 500 DRR y Resoluciones (véase la Tabla). Cada una de ellas contiene 12 columnas y en dos de ellas hay hipervínculo al documento original. Los hipervínculos se enlazan con 39 carpetas de diferentes años donde se almacenan los documentos originales. La base de datos no presentaba un formato uniforme y se corrompían fácilmente los hipervínculos. Para resolver este problema se creó la aplicación BAREG, que significa Base de Reglamentación. Esta se diseñó en 2017 empleando el Microsoft VBA (Visual Basic para aplicaciones).⁽¹¹⁾ Es una herramienta muy útil porque estandariza y valida la información de entrada y detecta y restaura los hipervínculos huérfanos, que es la forma de corrupción más frecuente.

DISCUSIÓN

Si bien los problemas diagnosticados no se podían resolver únicamente con la automatización, indudablemente esta es una vía que, acompañada de la normalización de los procesos que propicia, permite alcanzar la solución deseada, para lo cual se redactaron instructivos y tutoriales descriptivos de las operaciones para los pasos técnicos y para las nuevas aplicaciones.

La estrategia trazada priorizó las mejoras de actividades que implicaban la interacción del CECMED con sus regulados o clientes externos, a través del ámbito regulador, implementando las BPR en los términos de transparencia y de la efectividad de sus acciones.

La Auditoría de Recertificación del Sistema de Gestión de Calidad (SGC) del CECMED realizada en octubre de 2015 por el cuerpo de certificación de España AENOR INTERNACIONAL S.A.U. y la Oficina Nacional de Normalización de Cuba, reconocieron como un punto fuerte el esfuerzo en comunicación (diseminación activa) desde la reglamentación a las partes interesadas. No obstante, por entonces la diseminación se realizaba por el método de correo único que no dejaba trazas, sin que se hubiese podido lograr una solución. La primera diana sobre la que se trabajó en la nueva sección de SPAR estuvo dirigida a automatizar rutinas de trabajo y controles con la diseminación del *Boletín Ámbito Regulador*, órgano oficial del CECMED, para la publicación de sus decisiones reguladoras.

El resultado con el empleo de DISSPAR transformó la realidad existente en una entrega con destinatarios relacionados, con un mensaje estándar y evidencias trazables. El empleo de CONTDISSPAR optimizó este proceso dotándolo de retroalimentación, por lo que se pudo conocer con exactitud qué usuario recibió o no recibió el boletín y el problema que lo impidió en el último caso, favoreciendo la trazabilidad y propiciando la solución de los inconvenientes y la generación de estadísticas. Para resolver los hallazgos se hacen gestiones telefónicas de localización y alertas, y cuando no son fructíferas después de tres errores de entrega sucesivos, se da baja al usuario de la lista. Se estableció un indicador de eficacia de la diseminación para medir el comportamiento del proceso, obteniendo valores que han oscilado entre el 97 y el 99 % en cada boletín en los últimos 4 años.

MACRAM, como tercera aplicación orientada a mejorar el *Boletín del Ámbito Regulador* permitió la reducción del tiempo de edición y la reducción de los riesgos de errores. Gracias a esta forma de edición, el aprendizaje de nuevos especialistas en SPAR de esta operación se ha simplificado.

El segundo aspecto de la estrategia de automatización de SPAR dirigido a la mejora en los procesos internos para el control del proceso de elaboración de DDDR dio continuidad a la reorganización de las rutinas que se habían iniciado desde 2014 y a la oportunidad de mejora señalada por la auditoría externa antes mencionada, que señaló: En reglamentación, unificar la agenda (Plan de Elaboración de DDDR), con el formato de monitorización teniendo en un solo documento la información de planificación y su cumplimiento. La aplicación CONELAMAX como control único automatizado del plan de elaboración y todas las etapas de cada una de las DDDR, con enlace a los registros establecidos y las evidencias almacenadas de cada paso, permitió materializar la recomendación. Desde 2018, la información de la Eficacia del Proceso de Reglamentación que se entrega semestralmente al SGC incluye como evidencias los informes generados por el sistema sobre los indicadores de diseminación oportuna, errores en DDDR publicadas, consultas de DDDR en circulación interna, externas y otros.

Considerando que la próxima auditoría de recertificación del SGC fue planificada para septiembre de 2020, el área en esa fecha se encontraba lista para mostrar el desarrollo e implementación de la mejora recomendada al 100 %.

La base histórica de la reglamentación del CECMED constituye la memoria histórica de la institución, donde se recopilan las DDDR que se han aplicado a lo largo de su existencia, es decir las vigentes y derogadas.⁽¹⁴⁾ El empleo de BAREG ha permitido su manipulación en un entorno protegido, con terminología, descripción y orden uniforme de los datos introducidos. Su integridad está garantizada por la detección de hipervínculos huérfanos debido a la incorrecta manipulación de la base, lo que se corresponde con las necesidades de conservación de este valioso compendio.

CONCLUSIONES

Las mejoras en organización, eficiencia y calidad obtenidas con el empleo de la automatización del control de actividades de reglamentación han sido clave para optimizar servicios reguladores para los usuarios y satisfacer necesidades institucionales internas.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a las especialistas de la Sección de Políticas y Asuntos Reguladores del CECMED, por su colaboración en la identificación de necesidades, en la puesta en marcha de las aplicaciones y por su aporte en la evaluación de las mejoras introducidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Resolución CECMED No. 47/2014, del 30 de mayo de 2014, Regulación G 72-14 Principios y Política de las Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas. La Habana: CECMED; 2020 [Acceso 11/02/2021]. Disponible en: <http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg%20G%2072-14.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D1>
2. Organización Panamericana de la Salud. Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos. Washington, D. C.: OPS; 2018 [Acceso 18/02/2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionalesmedicamentos&Itemid=1179&lang=es
3. Sánchez C. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Evolución de las Prácticas Reguladoras de la Autoridad Cubana en sus 30 Años. Anuario Científico CECMED; 2019 [Acceso 18/11/2020]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/publicaciones/anuario/anuario-cientifico-0>
4. Sánchez C. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Redimensionamiento de las prácticas para la reglamentación en la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba. Anuario Científico CECMED. 2014 [Acceso 18/11/2020]:29-34. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/publicaciones/anuario/anuario-cientifico-0>
5. Sánchez C. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Redimensionamiento de las prácticas del sistema jurídico-regulador del CECMED. Anuario Científico CECMED. 2014 [Acceso 18/11/2020]:35-40. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/publicaciones/anuario/anuario-cientifico-0>
6. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Balances Anuales de la Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios 2016-2020. [Intranet]. [Acceso 18/11/2020].
7. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Observatorio de la Reglamentación. Presentaciones en eventos 2016-2020. [Intranet]. [Acceso 18/11/2020].
8. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). PNO 07.001, Edición 5. Procedimiento del Proceso de Reglamentación. La Habana; 23 de mayo de 2016. [Intranet]. [Acceso 18/11/2020].
9. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Resolución CECMED No. 18/2000 del 20 de julio del 2000. Aprobó la Edición y Publicación del Boletín Ámbito Regulador. [Acceso 18/11/2020]. Disponible en: http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res_no_18-00.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17
10. Visual Basic.net. [Acceso 18/11/2020]. Disponible en: <https://www.certia.net/microsoft-visual-studio-net/>
11. Visual Basic para aplicaciones. [Acceso 18/11/2020]. Disponible en: <https://docs.microsoft.com/es-es/dotnet/visual-basic/>
12. Visual Basic para aplicaciones (VBA) de Word. [Acceso 18/11/2020]. Disponible en: <https://docs.microsoft.com/es-es/office/vba/api/overview/word>

13. Visual Basic para aplicaciones de Access. [Acceso 18/11/2020]. Disponible en: <https://www.monografias.com/trabajos-pdf2/visual-basic-aplicaciones-access/visual-basic-aplicaciones-access.pdf>
 14. Sánchez C, Debesa F. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Recuperación de la memoria histórica de la reglamentación de medicamentos, equipos y dispositivos médicos. Anuario Científico CECMED. 2015 [Acceso 18/11/2020]:36. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/publicaciones/anuario/anuario-cientifico-0>
-

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Miriam Bravo Vaillant <https://orcid.org/0000-0002-9685-6246>: Investigación, *software*, redacción - revisión y edición.

Celeste Sánchez González <https://orcid.org/0000-0002-8989-8667>: Conceptualización, investigación, metodología, redacción - revisión y edición.



• ANUARIO CIENTÍFICO •

Publicación Anual Especializada del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

<http://www.cecmec.med.cu>



Artículo de revisión

Actualización sobre los medios de protección personal y las normativas para su regulación, en el entorno de la COVID-19

Update on personal protection means and rules for its regulation, in the context of COVID-19

Adriana Torrella González¹, Magda Herrero Fernández Mayor¹, Ernesto Suárez Rodríguez¹, Yadira Álvarez Rodríguez¹

Palabras clave

medios de protección; equipos de protección personal; dispositivos médicos; COVID-19.

Resumen

En el ámbito de la salud, uno de los mayores peligros, actualmente, es la transmisión del coronavirus (SARS-CoV-2). En estas circunstancias, el uso de los medios de protección personal en el entorno sanitario se ha extendido y ha adquirido una importancia vital. El propósito de esta investigación es revisar el estado del arte para la regulación de los medios de protección más empleados en el contexto de la COVID-19, incluyendo los dispositivos médicos y los equipos de protección personal y ofrecer un punto de vista actualizado sobre las normativas para su regulación. En este trabajo, se exponen de forma resumida, los principales medios de protección personal, utilizados en el ámbito sanitario, en el entorno de la COVID-19 y las normativas para su regulación. Esta investigación será el punto de partida para revisar, actualizar y definir cómo será realizada en el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), la regulación sanitaria de los medios de protección personal, que sean considerados dispositivos médicos.

Abstract

In the field of health, one of the greatest dangers today is the transmission of the coronavirus (SARS-CoV-2). In these circumstances, the use of personal protection means in the health environment has become widespread and has acquired vital importance. The purpose of this research is to review the state of the art for the regulation of the most used means of protection in the context of COVID-19, including medical devices and personal protective equipment, and to offer an updated point of view on the rules for its regulation. In this work, the main means of personal protection, used in the health field, in the environment of COVID-19 and the rules for

Keywords

means of protection; personal protective equipment; medical devices; COVID-19.

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

*Autor para la correspondencia: atorrella@cecmec.med.cu

its regulation are summarized. This research will be the starting point to review, update and define how the Center for the State Control of Drugs and Medical Devices (CECMED) will carry out the health regulation of personal protection means, which are considered medical devices.

Recibido: 19/07/2021

Aceptado: 19/10/2021

INTRODUCCIÓN

A partir del brote del *severe acute respiratory syndrome* (SARS) en Canadá en 2003 y más recientemente (desde marzo de 2019) con la pandemia de Coronavirus 2019 (COVID-19), enfermedad infecciosa altamente contagiosa, causada por el SARS Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), las autoridades sanitarias se percataron de que en el ámbito sanitario se requiere una mayor protección personal y se amplió la utilización de los medios de protección en este sector.^(1,2) Por ello, las autoridades reguladoras han priorizado la revisión de las regulaciones relativas a los medios de protección, incluyendo los dispositivos médicos utilizados con estos fines y los equipos de protección personal (EPP).^(3,4)

Por esta razón, en el CECMED, se revisó el estado del arte de lo establecido para la regulación de los medios de protección personal, según lo declarado al respecto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y lo referido en la literatura, por diferentes autoridades reguladoras de equipos y dispositivos médicos.

Se realizó esta revisión con el objetivo de ofrecer un punto de vista actualizado sobre los medios de protección personal y las normativas para su regulación, así como identificar cuáles de los medios de protección más utilizados en el ámbito sanitario en el entorno de la COVID-19 son considerados dispositivos médicos y cuáles son considerados EPP y las normativas que se deben cumplir, según corresponda.

DESARROLLO

Medios de protección personal

Los trabajadores de la salud están expuestos a menudo a situaciones de riesgo que pueden poner en peligro su vida o convertirlos en vehículos de transmisión de infecciones para otras personas.

Para analizar la factibilidad de la regulación por el CECMED de los medios de protección personal, que sean utilizados en las instituciones de la salud, incluyendo los dispositivos médicos y los EPP, es importante conocer cuáles son los más empleados en el entorno del COVID-19 y cuáles son las normativas de calidad para su regulación. Esta información se resume en la tabla siguiente, tomando como referencia principal la Lista de Dispositivos Médicos Prioritarios, en el contexto de la COVID-19, de la OMS/OPS y sus especificaciones:^(5,6)

Tabla - Descripción técnica y especificaciones de los dispositivos empleados para la protección del personal de la salud y los pacientes

Dispositivo	Descripción técnica y especificaciones
Dispositivos médicos (DM)	
Batas de aislamiento o quirúrgicas, pecheras, delantales, gorros, baberos, cubrecalzados, paños quirúrgicos	Se utilizan mayormente en las áreas quirúrgicas o salas de urgencia, para la protección del paciente y del trabajador de la salud. Son generalmente textiles, aunque pueden ser de plástico o papel. Pueden ser de uso único (desechables) o reutilizables. Son dispositivos médicos, de clase de riesgo I. Por sus características, naturaleza y funciones y porque representan un riesgo mínimo para la salud del paciente, están exentos de regulación sanitaria, por la mayoría de las autoridades reguladoras consultadas. Conformidad con: Reglamento (UE) 2017/745 de Productos Sanitarios, DM Clase I UNE EN 13795-1 Paños y sábanas quirúrgicas. Requisitos y métodos de ensayo. Parte 1: Paños y batas quirúrgicas UNE EN 13795-2 Paños y sábanas quirúrgicas. Requisitos y métodos de ensayo. Parte 2: Trajes de aire limpio ISO 13688 Ropa de protección. Requisitos generales EN 14126-B and partial protection (EN 13034 or EN 14605) EN 343 for water and breath ability or equivalent FDA, DM Clase 1 Actualmente no requieren registro sanitario en el CECMED.

Tabla - (continuación)

Dispositivo	Descripción técnica y especificaciones
Guantes quirúrgicos Guantes de examen estériles y no estériles	Los guantes tienen un carácter dual, ya que son dispositivos médicos, siempre que estén destinados para su uso en el entorno sanitario, pero también son considerados equipos de protección personal (EPP). Hay distintos tipos de guantes, según el material de fabricación (látex, nitrilo, vinilo), libres de talco o con talco, en varios tamaños. Los guantes quirúrgicos son estériles de un solo uso. Los guantes de examen pueden ser estériles o no estériles. Conformidad con: Reglamento (UE) 2017/745 de Productos Sanitarios, DM Clase IIa (guantes quirúrgicos), DM Clase I (guantes de examen estériles y no estériles) UNE EN 4551 Guantes médicos para un solo uso. Parte 1: Requisitos y ensayos para determinar la ausencia de agujeros UNE EN 4552 Guantes médicos para un solo uso. Parte 2: Requisitos y ensayos para la determinación de las propiedades físicas UNE EN 4553 Guantes médicos para un solo uso. Parte 3: Requisitos y ensayos para la evaluación biológica UNE EN 4554 Guantes médicos para un solo uso. Parte 3: Requisitos y ensayos para la evaluación biológica ISO 10282 Single-use sterile rubber surgical gloves. Specification ISO 11193-1 Single-use medical examination gloves. Part 1: Specification for gloves made from rubber latex or rubber solution ISO 11193-2 Single-use medical examination gloves. Part 2: Specification for gloves made from poly (vinyl chloride) ISO 374-1 Guantes de protección contra los productos químicos y los microorganismos. Parte 1: Terminología y requisitos de prestaciones para riesgos químicos ISO 374-5 Guantes de protección contra los productos químicos y los microorganismos peligrosos. Parte 5: Terminología y requisitos de prestaciones para riesgos por microorganismos UNE-EN 420 Guantes de protección. Requisitos generales y métodos FDA DM Clase I Regulados, como dispositivos médicos, por el CECMED, según: Resolución Ministerial 184/2008 Reglamento para la Evaluación y el Control Estatal de Equipos Médicos. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Guantes de examen estériles y no estériles, DM Clase I y Guantes quirúrgicos DM Clase IIa

Tabla - (continuación)

Dispositivo	Descripción técnica y especificaciones
Mascarillas quirúrgicas	Dispositivos que cubren de manera no oclusiva la nariz y boca, destinados principalmente a evitar que las partículas que exhala quien las usa, contaminen el entorno de trabajo. Son dispositivos médicos de clase de riesgo I. No son considerados EPP. Funcionan protegiendo, desde dentro hacia afuera. Son desechables y pueden ser estériles o no estériles.⁽⁷⁾ Conformidad con: Reglamento (UE) 2017/745 de Productos Sanitarios, DM Clase I UNE - EN 14683 Mascarillas quirúrgicas. Requisitos y métodos de ensayo ISO 22609 Clothing for protection against infectious agents. Medical face masks. Test Method for resistance against penetration by synthetic blood (fixed volume, horizontally projected) ISO 10993-1 Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 1: Evaluación y ensayos mediante un proceso de gestión del riesgo Normas chinas equivalentes: YY 0469 Surgical Mask YY/T 0969 Single-use Medical Face Mask GB19083 Technical requirements for protective face mask for medical use FDA, DM Clase 2 Actualmente no requieren registro sanitario en el CECMED, pero se está valorando su regulación.

Equipos de protección personal (EPP)

Ropas o trajes de protección biológica	Son diseñadas para proporcionar una barrera ante agentes infecciosos que pueden ser perjudiciales para la salud. Son prendas desechables, de un solo uso, de material generalmente sintético, antiestático, para que no se le pegue cualquier partícula. Este tipo de ropa pertenece a la Categoría III de los EPP.⁽⁸⁾ Conformidad con: Directiva de EPP 89/686 CE UNE - EN 14126 Ropa de protección. Requisitos y métodos de ensayo para la ropa de protección contra agentes biológicos ISO 13688 Ropa de protección. Requisitos generales Norma Cubana NC 1039-2014 Equipos de protección personal de los trabajadores. Requisitos generales y clasificación
--	--

Tabla - (continuación)

Dispositivo	Descripción técnica y especificaciones
Guantes para limpieza	Son EPP, de categoría I. Se comercializan en tamaños S, M, L. Conformidad con: Directiva de EPP 89/686 CE ISO 374-1 Guantes de protección contra los productos químicos y los microorganismos. Parte 1: Terminología y requisitos de prestaciones para riesgos químicos ISO 374-5 Guantes de protección contra los productos químicos y los microorganismos peligrosos. Parte 5: Terminología y requisitos de prestaciones para riesgos por microorganismos UNE - EN 420 Guantes de protección. Requisitos generales y métodos Norma Cubana NC 1039-2014 Equipos de protección personal de los trabajadores. Requisitos generales y clasificación
Pantallas faciales o caretas	Son EPP de categoría II. Hechos de plástico transparente, deben permitir buena visibilidad. Con banda ajustable para sujeción firme alrededor de la cabeza y la frente. Pueden ser reutilizables (si el material permite limpieza y desinfección) o desechables.⁽⁹⁾ Conformidad con: Directiva de EPP 89/686 CE
Anteojos o gafas protectoras	EN 166 Protección individual de los ojos ISO 16321-Eye and Face Protection for occupational use. Part 1: General Requirements Especificaciones: ANSI/ISEA Z87.1 o sus equivalentes Norma Cubana NC 1039-2014 -Equipos de protección personal de los trabajadores. Requisitos generales y clasificación
Mascarillas autofiltrantes o respiradores con filtro de partículas (grado N95/ N99, N100/ FFP2, FFP3/ KN95/P2) con y sin válvula de exhalación)	Estos dispositivos también cubren la boca y la nariz, pero, a diferencia de las mascarillas quirúrgicas, filtran el aire disminuyendo la inhalación de partículas y protegen al personal de la salud de agentes patógenos que se transmiten por el aire. Funcionan protegiendo, desde afuera hacia adentro. Pueden contar o no con una válvula de exhalación. Son desechables. Son EPP de categoría III.⁽⁷⁾ Conformidad con: Directiva de EPP 89/686 CE Reglamento (UE) 2017/745 de Productos Sanitarios, DM Clase I UNE - EN 149 Dispositivos de protección respiratoria. Medias máscaras filtrantes de protección contra partículas. Requisitos, ensayos, marcado UNE - EN 405 Medias máscaras filtrantes con válvulas FDA DM Clase 2. N95-NIOSH-42CFR84 Normas chinas específicas equivalentes: GB2626 Respiratory protection - Non-powered air-purifying particle respirator GB/T 32610 Technical specification of daily protective mask Norma Cubana NC 1039-2014 Equipos de protección personal de los trabajadores. Requisitos generales y clasificación

Tabla - (continuación)

Dispositivo	Descripción técnica y especificaciones
Dispositivos de protección radiológica: delantal plomado, protección genital, protector tiroideo, gafas plomadas)	Las prendas de protección radiológica para el personal sanitario son EPP de categoría III.⁽¹⁰⁾ Conformidad con: Directiva de EPP 89/686 CE Reglamento (UE) 2017/745 de Productos Sanitarios, DM Clase I FDA, DM Clase 1 Normativas específicas de protección radiológica Norma Cubana NC 1039-2014 Equipos de protección personal de los trabajadores. Requisitos generales y clasificación En el CECMED, los dispositivos de protección radiológica que se utilicen en el entorno sanitario y cumplan el criterio, de proteger al paciente, independientemente de que también protejan al usuario (trabajador), se regulan como dispositivos médicos de clase de riesgo I, según: Resolución Ministerial 184/2008. Reglamento para la Evaluación y el Control Estatal de Equipos Médicos, Ministerio de Salud Pública de Cuba. DM Clase I.

Regulación sanitaria de los medios de protección personal por el CECMED

De los medios de protección personal, reflejados en la tabla, que se han convertido en prioritarios en el ámbito sanitario, por la importancia de su uso en el entorno de la COVID-19, actualmente solo son objeto de regulación sanitaria por el CECMED, los dispositivos médicos siguientes: guantes quirúrgicos y guantes de examen y algunos dispositivos de protección radiológica. En este trabajo, ampliaremos la información referida a la definición, clasificación y regulación de los equipos de protección personal (EPP),^(11,12) para poder valorar la factibilidad de la regulación como dispositivos médicos, en Cuba, de los que así lo requieran.

Definición, clasificación y regulación de los equipos de protección personal

Son diseñados y empleados para crear una barrera de protección entre los trabajadores y los riesgos a los que están expuestos en su entorno laboral.⁽¹²⁾

Según la norma internacional ISO 45001:2018 "Sistemas de gestión de la seguridad y salud en el trabajo. Requisitos con orientación para su uso", se define como EPP cualquier dispositivo o medio que vaya a llevar o del que vaya a disponer una persona, con el fin de que le proteja contra los riesgos que puede amenazar su salud y seguridad en el trabajo, además de cualquier complemento o accesorio destinado a tal fin.

Según lo que define la Norma Cubana (NC-1039:2014), el EPP es un dispositivo o medio que requiere utilizar individualmente un trabajador para protegerse contra uno o varios riesgos que puedan amenazar su seguridad y su salud, así como los componentes, partes, piezas o accesorios intercambiables que son indispensables para su funcionamiento correcto. Comprende la ropa y el calzado, que cumplen la función protectora de los riesgos existentes durante el trabajo.

Acorde con la Norma Cubana (NC-1039: 2014), una forma de clasificación de los EPP, sería conforme a los riesgos de los cuales protegen: contra riesgos físicos, biológicos, químicos,

mecánicos, radiaciones, entre otros. También se pueden clasificar por categorías (I, II y III), según las posibles consecuencias de los riesgos de los cuales protegen, y son los de categoría III, los EPP de diseño complejo destinados a proteger al trabajador de peligros mortales, que puedan afectar gravemente y de forma rápida e irreversible su salud.

En Cuba, el Centro de Certificación de Equipos de Protección Personal (CCEPP), subordinado al Ministerio de Trabajo y Seguridad Social (MTSS), según Resolución 7/2013, es el organismo rector encargado del registro, certificación y aprobación de los EPP.

Regulación de los equipos de protección personal como dispositivos médicos

Según el criterio europeo que se emplea para clasificar un EPP como dispositivo médico, son considerados dispositivos médicos aquellos dispositivos que se empleen para la protección de la salud y seguridad del paciente, independientemente de que proteja al usuario (trabajador).⁽¹³⁾

Muchas autoridades reguladoras⁽¹⁴⁾ utilizan este criterio y consideran que siempre que estén destinados por el fabricante para su utilización en el entorno sanitario, pueden ser considerados dispositivos médicos. Para esto, las autoridades tienen en cuenta que cumplan con la definición de dispositivo médico, en cuanto a que son fabricados para ser usados, solos o en combinación, para seres humanos, para uno o más propósitos específicos, que en este caso sería para la prevención de enfermedades y, por lo tanto, pueden ser regulados como tal.

CONCLUSIONES

Conforme a lo referido en la literatura, sobre la regulación sanitaria de los medios de protección personal, por diferentes autoridades reguladoras, así como la extensión e importancia de su uso, en el entorno sanitario, se debe valorar la inclusión en la esfera reguladora de dispositivos médicos del CECMED, de algunos de estos medios de protección personal (tanto dispositivos médicos como EPP), que anteriormente no eran objeto de regulación sanitaria. Para esto se debe tener en cuenta el riesgo que pueden representar, en la protección del personal de la salud y, por consiguiente, en los pacientes, si no cumplen con los requisitos esenciales de calidad, seguridad y eficacia, que establecen las normativas de calidad específicas para estos dispositivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Sanidad de España. Procedimiento de actuación para los servicios de prevención de riesgos laborales frente a la exposición al nuevo coronavirus (SARS-Cov-2). España: MINSA; 2020 [Acceso 02/12/2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica>
2. Organización Mundial de la Salud. Health workers exposure risk assessment and management in the context of COVID-19 virus. Ginebra: OMS; 2020 [Acceso 02/12/2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331340/who-2019-ncovhwc_risk_assessment-2020
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Contact tracing: Public health management of persons, including healthcare workers, having had contact with COVID-19 cases in the European Union -third update. Estocolmo: ECDC; 2020 [Acceso 02/01/2021]. 89 p. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu>
4. Centre for Disease Control (US). Operational Considerations for the Identification of Healthcare Workers and Inpatients with Suspected COVID-19 in non-US Healthcare Settings. EEUU: CDC; 2020 [Acceso 02/01/2021]. 36 p. Disponible en: <https://www.cdc.gov>

5. Organización Panamericana de la Salud. Lista de dispositivos médicos prioritarios en el contexto de COVID-19. Recomendaciones provisionales. 4ta ed. Washington: OPS/OMS; 2020. 21 p.
6. Ministerio de Industria, Comercio y Turismo (ES). Nota informativa sobre las normas que deben cumplir los equipos de protección individual (EPI) y productos sanitarios (PS) para proceder a su marcado CE. Versión 3. España: Secretaría General de Industria y de la Pequeña y Mediana Empresa; 2018. 2 p.
7. Vazquez-Vizoso F, García García MJ, Abaira García L, Del Campo Pérez V. Uso de mascarillas quirúrgicas y máscaras FFP en las precauciones de aislamiento de los centros sanitarios. Guía de la Sociedad Gallega de Medicina Preventiva. España: SOGAMP; 2015 [Acceso 02/01/2021]. Disponible en: <http://file.sogamp.webnode.es>
8. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Guía para elegir la ropa de protección frente a agentes biológicos. España: INSST; 2020 [Acceso 02/01/2021]. Disponible en: <https://envira.es/es/guia-para-elegir-la-ropa-de-proteccion-frente-a-agentes-biologicos/>
9. Torra Piqué R. EPI ocular y facial según ISO: Requerimientos no ópticos. Anales Sectoriales. 2019 [Acceso 02/03/2021]. Disponible en: <https://www.interempresas.net/proteccionlaboral/articulos>
10. Sociedad Española de Protección Radiológica. Elementos de protección individual en protección radiológica. España: SEPR; 2012 [Acceso 02/03/2021]. 4 p. Disponible en: <https://www.sepr.es/archivo-doc/recursos/otros/1853-3-12-elementos-de-protección-individual>
11. Organización Panamericana de la Salud. Requerimientos para uso de equipos de protección personal (EPP) para el nuevo coronavirus (2019-nCoV) en establecimientos de salud. (Recomendaciones interinas). Washington: OPS/OMS; 2020 [Acceso 02/12/2020]. 55 p. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
12. Cappa Caicedo F. Equipos de protección individual frente a riesgos biológicos. Interempresas. 2019 [Acceso 02/01/2021]. Disponible en: <https://www.interempresas.net/html>
13. Comisión europea. Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices. Bruselas: CE; 2019. 91 p.
14. Pan American Health Organization (PAHO). World Health Organization (WHO) Regulations of medical devices in the context of COVID 19. 2020 [Acceso 02/05/2020]. 26 p. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/regulation-medical-devices-context-covid-19>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Adriana Torrella González <https://orcid.org/0000-0003-0727-2466>: Investigación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

Magda Herrero Fernández Mayor <https://orcid.org/0000-0003-0276-7961>: Investigación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

Ernesto Suárez Rodríguez <https://orcid.org/0000-0002-6275-7805>: redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

Yadira Álvarez Rodríguez <https://orcid.org/0000-0003-3957-3044>: redacción - revisión y edición.



• ANUARIO CIENTÍFICO •

Publicación Anual Especializada del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

<http://www.cecmed.cu>



Artículo de revisión

Mascarillas de protección respiratoria utilizadas en el entorno sanitario durante la COVID-19

Respiratory protection masks used in the healthcare environment during COVID-19

Adriana Torrella González^{1}, Magda Herrero Fernández Mayor¹, Ernesto Suárez Rodríguez¹, Yadira Álvarez Rodríguez¹*

Palabras clave

mascarillas quirúrgicas; mascarillas autofiltrantes o respiradores; dispositivos médicos; regulación sanitaria; COVID-19.

Resumen

Las mascarillas quirúrgicas y las mascarillas autofiltrantes o respiradores son las principales medidas de barrera usadas en los centros sanitarios, en el contexto de la COVID-19, para evitar que los trabajadores de salud y otras personas (pacientes, visitantes) puedan adquirir, a través de su boca y nariz, los gérmenes que infectan las mucosas respiratorias de los pacientes y que estos proyectan al exterior, en forma de gotitas o aerosoles. El objetivo de este artículo es recopilar y brindar información relacionada con las características y los tipos de mascarillas de protección respiratoria, utilizadas en el entorno sanitario, en el contexto de la COVID-19. Además, revisar las normativas que deben cumplir y los ensayos definidos en estas normativas, por autoridades regulatorias de referencia, para verificar el cumplimiento de los requisitos esenciales de calidad, seguridad y eficacia, así como valorar la importancia de su regulación sanitaria. Lo referido en este trabajo, servirá como base para implementar la regulación de estas mascarillas en el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).

Abstract

Surgical masks and self-filtering masks or respirators are the main barrier measures used in health centers, in the context of COVID-19, to prevent health workers and other people (patients, visitors) from acquiring, through from their mouth and nose, the germs that infect the respiratory mucous membranes of patients and that they project abroad, in the form of droplets or aerosols. The objective of this article is to collect and provide information related to the characteristics and types of respiratory protection masks, used in the health environment, in the context of COVID-19. In

Keywords

surgical masks; self-filtering mask or respirators; medical devices; health regulation; COVID-19.

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

*Autor para la correspondencia: atorrella@cecmed.cu

Recibido: 19/07/2021
 Aceptado: 19/10/2021

addition, review the regulations that must be met and the tests defined in these regulations, by reference regulatory authorities, to verify compliance with the essential requirements of quality, safety and efficacy, as well as assess the importance of their health regulation. What is referred to in this work will serve as a basis to implement the regulation of these masks in the Center for the State Control of Drugs and Medical Devices (CECMED).

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, sobre todo en el entorno sanitario, se ha vuelto indispensable el uso de mascarillas de protección respiratoria para evitar el contagio por coronavirus (SARS-CoV-2). El objetivo principal del uso de las mascarillas de protección respiratoria en las instituciones sanitarias es la protección de las membranas mucosas (nariz y boca), principalmente cuando se realicen procedimientos que puedan generar aerosoles o salpicaduras de sangre u otros fluidos corporales (p. ej., cambio de drenajes, enemas, punciones arteriales o de vía venosa central, procedimientos quirúrgicos, etc.).^(1,2)

Recientemente, con la aparición de enfermedades infecciosas respiratorias altamente contagiosas, el paradigma tradicional de transmisión de las enfermedades infecciosas fue cuestionado al presentarse algunas evidencias de que estas enfermedades, además de transmitirse a través de gotitas, también lo pueden hacer mediante microaerosoles en determinadas circunstancias. Esa posibilidad llevó a considerar que la protección suministrada por las mascarillas quirúrgicas, que tradicionalmente se venían usando en las instituciones sanitarias, no era suficiente para evitar la transmisión. Esto dio lugar a que en los centros de atención a la salud, durante la pandemia del COVID-19, se implementó y se extendió el uso de mascarillas autofiltrantes o respiradores con filtros de partículas, como medios de protección respiratoria.^(1,2,3)

En este artículo se profundiza en las características y los tipos de mascarillas de protección respiratoria más empleados en las instituciones sanitarias, las normativas específicas que deben cumplir para demostrar conformidad con los requisitos esenciales, los ensayos definidos por estas normativas y la importancia de la regulación sanitaria de este tipo de dispositivos, claves en la protección del personal de la salud y los pacientes.

Los objetivos de esta revisión son:

- Recopilar y brindar información relacionada con las características y los tipos de mascarillas de protección respiratoria utilizadas en el entorno sanitario, en el contexto de la COVID-19.
- Especificar las normativas que deben cumplir y los ensayos definidos en estas normativas por autoridades regulatorias sanitarias de referencia, para verificar el cumplimiento de los requisitos esenciales.
- Valorar la importancia de la regulación sanitaria de las mascarillas de protección respiratoria.

DESARROLLO

Protección respiratoria y tipos de mascarillas

Las mascarillas deben ser fabricadas de material impermeable frente a aerosoles o salpicaduras. El tipo de mascarilla que debe utilizarse se determina en función de los riesgos de trabajo

a los que se encuentra expuesto el personal, ya sea al realizar sus actividades o de acuerdo con el área en donde labora.⁽⁴⁾

En este artículo comenzaremos por describir los principales tipos de mascarillas de protección respiratoria que se han utilizado durante la pandemia de COVID-19, para la protección del personal de salud y los pacientes, en las instituciones sanitarias, sus características más relevantes y el nivel de protección que brindan.

Mascarillas higiénicas o nasobucos

En el caso de las mascarillas o nasobucos, denominadas mascarillas higiénicas, que pueden ser de tela u otros materiales, reutilizables o desechables, generalmente de fabricación casera o artesanal, utilizadas de forma masiva por la población, incluyendo el uso en el ámbito sanitario, no hay un consenso en la información revisada ni hay informes científicos sobre la eficacia en la protección que ofrecen. Tanto expertos como organismos sanitarios coinciden en que no son dispositivos médicos ni equipos de protección personal (EPP), por lo que no deben ser objeto de regulación.⁽⁵⁾ En el envase o embalaje de estas mascarillas, debe indicarse claramente que este cubrebocas no es un EPP ni tampoco un dispositivo médico.⁽⁶⁾

Mascarillas quirúrgicas

Son dispositivos médicos o productos sanitarios (término utilizado en Europa), de clase de riesgo I, acorde con las reglas de clasificación de riesgo europeas y de clase de riesgo II, según las reglas de clasificación de riesgo de la Food and Drug Administration (FDA). Son desechables o de un solo uso y pueden ser estériles o no estériles. Como su nombre lo indica, generalmente se utilizan en cirugía y otros procedimientos sanitarios. Evitan la transmisión de agentes infecciosos, a través de partículas grandes o gotas, por parte de la persona que la lleva. Están diseñadas para proteger de dentro hacia fuera, para evitar la diseminación de microorganismos normalmente presentes en la boca, nariz o garganta y evitar así la contaminación al paciente.

No se consideran EPP, porque están destinados principalmente a evitar que las partículas que exhala quien las usa, contaminen el entorno. Se componen, generalmente de tres capas: una capa que actúa como filtro (*meltblown*): tejido no tejido, obtenido por la fundición de determinados tipos de resinas; el material más usado es el polipropileno, que se coloca, une o moldea entre dos capas de *spunbond* (tejido no tejido), obtenido mediante la unión, por acción mecánica y calor, de fibras continuas, generalmente de polipropileno. Existen diferentes modelos.^(1,7,8)

Las mascarillas y el número de capas que las conforman han generado controversia en las áreas médicas, puesto que un número de capas puede significar erróneamente para muchos, una diferencia entre mayor o menor protección. Dichos términos frecuentemente se han utilizado por proveedores y fabricantes, como estrategia de *marketing* para incrementar las ventas y los precios de productos, que cuando no son aprobados por los organismos reguladores, pueden no ser del todo confiables, dando una falsa sensación de seguridad al utilizarlos. El número de capas no está correlacionado con la eficiencia de filtración bacteriana ni con la resistencia a fluidos de una mascarilla quirúrgica, características estas, que son determinadas en los ensayos requeridos, según lo que establecen las normativas internacionales y que son las que definen la seguridad y eficacia de las mascarillas quirúrgicas.⁽⁹⁾

Mascarillas autofiltrantes de protección respiratoria o respiradores con filtro de partículas (FFR)

Entre las mascarillas de protección respiratoria que son consideradas EPP o equipos de protección individual (EPI) (término utilizado en Europa), este tipo de mascarillas o respiradores autofiltrantes han sido las más utilizadas por el área de salud, en los últimos tiempos. Son de presión negativa, porque dependen del usuario para la entrada y salida de aire, por medio de la acción respiratoria inhalación-exhalación y su función radica en la retención de partículas contaminantes del aire al pasar a través del filtro. Son considerados EPP de categoría III, según las posibles consecuencias de los riesgos de los cuales protegen, porque son de diseño complejo, destinados a proteger al trabajador de peligros mortales, que puedan afectar gravemente y de forma rápida e irreversible su salud, según lo que establece la Norma Cubana NC-1039:2014. Pueden contar o no con una válvula de exhalación. Protegen desde afuera hacia adentro, evitando la inhalación, por la persona que las utiliza, de partículas peligrosas (agentes patógenos, sustancias químicas, citostáticos, etc.). Ofrecen un mayor nivel de protección que las mascarillas quirúrgicas, al estar diseñadas para, además de proteger contra las partículas de mayor tamaño que impactan en su superficie externa, actuar como un filtro de los aerosoles de menor tamaño o microaerosoles. Por el nivel de protección que ofrecen, se considera que deben ser utilizadas por todo el personal sanitario que realice procedimientos generadores de aerosoles. Se comercializan en varios modelos.⁽¹⁾

Mascarillas quirúrgicas duales

Se trata de mascarillas disponibles actualmente en el mercado, que cumplen con los estándares y requisitos tanto de los EPP, como de los dispositivos médicos. Cumplen con las normas armonizadas correspondientes a ambos tipos de productos. En su etiquetado y envase deben indicarse las normas armonizadas que cumplen y el tipo de mascarilla (p. ej., en la Unión Europea: FFP1, FFP2 o FFP3, tipo I, II o IIR).⁽⁷⁾

Otras mascarillas de protección respiratoria

Existen otras mascarillas muy utilizadas como EPP en las industrias como los respiradores elastoméricos y los respiradores de presión positiva o purificadores de aire motorizado (PAPR), que no cumplen con las características necesarias para ser consideradas de grado médico,⁽⁹⁾ por lo que solo se hace mención y no se describen en este artículo.

Evaluación de la seguridad y eficacia de las mascarillas de protección respiratoria. Normativas internacionales

Existen diversos organismos internacionales que se encargan de evaluar de manera particular la seguridad y eficacia de las mascarillas de protección respiratoria. En sus normas técnicas se especifican los ensayos requeridos para evaluar la conformidad con los requisitos esenciales de seguridad y eficacia que deben cumplir las mascarillas de protección respiratoria.

En este artículo, profundizamos un poco más en las normas específicas de calidad para las mascarillas de protección respiratoria de origen europeo, americano y chino, por ser las que más se han comercializado en Cuba.

Evaluación de la conformidad de las mascarillas quirúrgicas

Este tipo de mascarillas de protección respiratoria son reguladas como dispositivos médicos y como tal, deben cumplir con las regulaciones que establece cada país para la regulación sanitaria de los dispositivos médicos.

Unión Europea. Responsabilidad del fabricante

El fabricante será el responsable del diseño, los materiales y los métodos de confección de las mascarillas quirúrgicas. Al ser dispositivos médicos de baja clase de riesgo (I), para la autorización de su uso y comercialización es suficiente con la evaluación de la conformidad realizada por el fabricante, y no se requiere la certificación de un organismo notificado. Se acepta una Declaración de Conformidad del Fabricante con el Reglamento 2017/745 de Productos Sanitarios y con las normas específicas que se deben utilizar en el diseño y la fabricación de estos dispositivos, siendo auditados los fabricantes nacionales, para verificar la calidad en el procedimiento de fabricación.^(7,8)

El fabricante, bajo su responsabilidad, elaborará la Declaración de conformidad y colocará el marcado CE en el producto, manteniendo a disposición de las autoridades competentes el expediente técnico del producto en el que se justifique y documente la conformidad del producto con los requisitos esenciales que le resulten de aplicación, la confirmación mediante ensayos de que el producto cumple con estos requisitos, la documentación relativa al sistema de gestión de calidad implementado para la fabricación, así como los registros que evidencian el sistema que se aplica y la documentación recopilada del producto en fase de posproducción.

En cuanto al proceso productivo, el fabricante debe mantener condiciones de limpieza para asegurar un bajo nivel microbiano, pero no se requiere de áreas limpias.

Regulación y normas específicas de la Unión Europea

La evaluación de la conformidad de las mascarillas quirúrgicas con los requerimientos esenciales se debe realizar acorde con las siguientes normas específicas:^(7,8,9)

UNE-EN14683 Mascarillas quirúrgicas. Requisitos y métodos de ensayo: se describen los requisitos y los ensayos requeridos para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de las mascarillas quirúrgicas, para que pueda ser autorizado su uso sanitario.

EN ISO 22609 Clothing for protection against infectious agents. Medical face masks. Test Method for resistance against penetration by synthetic blood (fixed volume, horizontally projected): Esta normativa ISO se utiliza para medir la resistencia a la penetración de salpicaduras de líquidos, en especial de sangre sintética, en condiciones controladas.

Para certificar la calidad, seguridad y eficacia de las mascarillas quirúrgicas es esencial la realización de los ensayos siguientes:^(7,8)

- Eficiencia de filtración bacteriana (EFB).
- Resistencia a la respiración (DELTA P).
- Resistencia a salpicaduras.

En la tabla 1 se detallan los criterios utilizados para la clasificación de las mascarillas quirúrgicas en la Unión Europea, sobre la base de estos parámetros.⁽⁷⁾

Tabla 1 - Tipos de mascarillas quirúrgicas y sus requisitos de funcionalidad (Unión Europea)

Ensayo	Tipo I	Tipo II	Tipo IIR
Eficacia de filtración bacteriana (EFB) (%)	≥ 95	≥ 98	≥ 98
Eficacia de filtración de partículas (EFP) (%)	No se requiere	No se requiere	No se requiere
Diferencial de presión (Pa)*	< 29,4	< 29,4	< 49
Presión de resistencia a las salpicaduras (kPa)**	No se requiere	No se requiere	≥ 16

*La presión diferencial es un indicador de la "respirabilidad" de la mascarilla. Se mide en pascales (1 Pa = 9,806 mmH₂O).

**Las mascarillas quirúrgicas del Tipo IIR son resistentes a las salpicaduras (1 kPa = 1000 Pa).

Las mascarillas quirúrgicas de tipo IIR son las que mayor nivel de protección ofrecen, por lo que son recomendadas para la protección respiratoria en las instituciones sanitarias en el contexto de la COVID-19.

En el envase de las mascarillas quirúrgicas de origen europeo, debe reflejarse el número de la norma europea específica (EN 14683) y el tipo de mascarilla (I, II o IIR).

Según lo que establece esta norma europea, todos los ensayos se deben efectuar en laboratorios certificados, utilizando productos terminados o muestras cortadas de productos terminados.⁽⁸⁾

Regulación y normas específicas de Estados Unidos de América

Clasifican las mascarillas quirúrgicas en tres niveles: 1, 2 y 3, según las normas:

- 21 CFR 878.4040 Surgical devices. Surgical apparel.
- ASTM F2100 Standard specification for performance of materials used in medical face masks of American Society of Testing and Materials.
- ASTM F 2101: 2019-Standard test method for evaluating the Bacterial Filtration Efficiency (BFE) of medical face mask materials.
- ASTM F 1862: Standard test method for resistance of medical face mask to penetration by synthetic blood.

En la tabla 2 se describen los criterios utilizados, para la clasificación de las mascarillas quirúrgicas en Estados Unidos, sobre la base de estos parámetros.⁽⁹⁾

Tabla 2 - Tipos de mascarillas quirúrgicas y sus requisitos de funcionalidad en Estados Unidos de América

Ensayo	1	2	3
Eficacia de filtración bacteriana (EFB) (%)	≥ 95	≥ 98	≥ 98
Eficacia de filtración de partículas (EFP) (%)	≥ 95	≥ 98	≥ 98
Diferencial de presión (Pa)*	< 39,2	< 49	< 49
Presión de resistencia a las salpicaduras (kPa)**	No se requiere	No se requiere	≥ 16

Normas chinas específicas equivalentes

- YY 0469: 2011 Surgical Mask.
- YY/T 0969:2013 Single-use Medical Face Mask.
- GB19083: 2010 Technical requirements for protective face mask for medical use.

Otras normativas aplicables a las mascarillas quirúrgicas

- Biocompatibilidad:⁽⁷⁾
 - ISO 10993-1:2009 Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 1: Evaluación y ensayos mediante un proceso de gestión del riesgo.
 - En el caso de la biocompatibilidad, lo recomendable es utilizar los tejidos habituales empleados para la fabricación de estas mascarillas, para no tener que realizar ensayos de biocompatibilidad con la piel humana, como por ejemplo el TNT 50 % viscosa 50 % poliéster, que tiene avalada esta característica.
 - Esterilidad, en caso de que sean estériles: ISO 11737-1:2018 Esterilización de productos para la salud. Métodos microbiológicos. Parte 1: Determinación de la población de microorganismos en los productos.

Regulación de las mascarillas o respiradores autofiltrantes para partículas (FFR)

Estas mascarillas de protección respiratoria no son consideradas ni reguladas como dispositivos médicos en la Unión Europea, por lo que las mascarillas de este tipo que son comercializadas en estos países, solo deben cumplir con el Reglamento Europeo UE 2016/425, relativo a los (EPI).⁽¹⁰⁾

En otros países, como Estados Unidos, Australia y Canadá, este tipo de mascarillas de protección respiratoria, además de ser reguladas como EPP, cuando tienen un propósito médico, se consideran y se regulan como dispositivos médicos, considerando que cumplen con la definición armonizada de dispositivo médico, en cuanto a que son presentadas o destinadas por el fabricante para su uso en la prevención de una enfermedad (uso en clínica, cirugía u otros servicios de salud). Por lo tanto, para ser comercializadas en estos países, cuando están destinadas por el fabricante, para su uso en el ámbito sanitario, deben cumplir con las regulaciones pertinentes a los EPP y a los dispositivos médicos.^(11,12,13)

Evaluación de la conformidad de las mascarillas o respiradores autofiltrantes (FFR). Normas específicas

Para este tipo de mascarillas, se evalúa el cumplimiento de los requisitos esenciales de calidad, seguridad y eficacia, acorde con las normas específicas de los territorios.

En la Unión Europea

- UNE EN 149:2001+A1:2010 Dispositivos de protección respiratoria. Medias máscaras filtrantes de protección contra partículas. Requisitos, ensayos, marcado.^(14,15)
- UNE EN 405: 2002/+A1:(2010) Medias máscaras filtrantes con válvulas.

La protección ofrecida por las mascarillas autofiltrantes depende de su eficacia de filtración.

En función de la eficacia de filtración, la normativa europea UNE EN 149:2001+A1:2010 establece tres categorías o niveles de protección: FFP1, FFP2, FFP3. Esta clasificación no es exactamente equivalente a la establecida por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) de los Estados Unidos de América, lo que se describe en la tabla 3:⁽¹⁾

Tabla 3 - Clasificación de las máscaras FFR

Europa		Estados Unidos	
Tipo	Eficacia de filtración (%)	Tipo	Eficacia de filtración (%)
FFP1	78	-	-
FFP2	92	-	-
-	-	N95	95
FFP3	98	N99	99
-	-	N100	99,7

Las máscaras FFP1 tienen una eficacia de filtración baja (78 %) en relación con los parámetros recomendados por NIOSH (95 %). Para la prevención de la contaminación en los centros sanitarios, los fabricantes europeos solo recomiendan las máscaras de eficacia de filtración media (FFP2) o las de filtración alta (FFP3).

También se clasifican en base a su reutilización: R (reutilizable) y NR (no reutilizable).

En el envase de las mascarillas autofiltrantes de origen europeo, debe reflejarse el número de la norma europea específica (EN 149), el tipo de mascarilla (FFP1, FFP2, FFP3) y el tipo de filtro: R (reutilizable) o NR (no reutilizable), así como el marcado CE.^(14,15)

En Estados Unidos de América

Certificación del Instituto Nacional para la Seguridad Ocupacional y la Salud de EE. UU. (NIOSH-42CFR84): Para las mascarillas autofiltrantes de origen norteamericano, la aprobación de NIOSH es un requisito indispensable para la garantía de su calidad. En la identificación de las mascarillas debe aparecer el nombre NIOSH, en letras mayúsculas o el logotipo de NIOSH, el nivel de eficacia de filtración (95, 99 o 100) y la clase de filtro, por su resistencia a la degradación: N (no resistente a la grasa), P (a prueba de grasa) o R (resistente a la grasa).⁽¹⁶⁾

Si una máscara de filtrado tiene marcas de aprobación, pero no aparece en la tabla de NIOSH de respiradores aprobados, es probable que se trate de un producto falsificado o cuya certificación ha sido revocada o rescindida por parte de NIOSH.⁽¹⁷⁾ Si no aparece un número que empiece con TC (número de aprobación) en el paquete del respirador, las instrucciones para el usuario o el producto mismo, entonces no está aprobado por NIOSH.

Normas chinas específicas equivalentes

- GB2626: 2019 Respiratory protection - Non-powered air-purifying particle respirator.
- GB/T 32610: 2016 Technical specification of daily protective mask.

Basado en estas normas, las mascarillas autofiltrantes de fabricación china, que se comercializan y que son equivalentes en nivel de protección a la N95 y la N100, son la KN95 y la KN100, respectivamente.

Mascarillas autofiltrantes o respiradores de otros países equivalentes en nivel de protección a las N95

En la tabla 4 se reflejan los ejemplos de mascarillas equivalentes a las N95 en algunos países.⁽⁹⁾

En México (NOM-116-2009), en Perú (NPT 329.200:2020) y en otros países del área, existen normas técnicas específicas donde se establecen los requisitos y métodos de ensayo, para este tipo de mascarillas de protección respiratoria.⁽⁹⁾

Tabla 4 - Ejemplos de mascarillas equivalentes a las N95

Denominación	Jurisdicción	Normas específicas
P2, P3	Australia/Nueva Zelanda	AZ/NZS 1716: 2012
PFF2, PFF3	Brasil	ABNT/NBR/13698:2011
1ra Clase	Corea	KMOEL-2017-64
DS/DL2, DS/DL3	Japón	JMHLW-2000

Mascarillas N95 importadas, identificadas por el Emergency Car Research Institute como uno de los 10 peligros más relevantes en el uso de las tecnologías sanitarias para el 2021

Como cada año, el Emergency Car Research Institute (ECRI) publicó su lista de los 10 peligros más relevantes en el uso de las tecnologías sanitarias, para el 2021, durante la emergencia de salud, provocada por la pandemia de la COVID-19, y entre ellos se encuentra: "Las máscaras de estilo N95 importadas pueden no proteger a los trabajadores de la salud de las enfermedades respiratorias infecciosas".⁽¹⁸⁾

Con la escasez de máscaras N95, las instituciones importadoras han buscado alternativas y los respiradores KN95 fabricados en China han sido una de las más empleadas. Aunque las KN95 fabricadas en China no son certificadas por NIOSH, son comercializadas como similares, porque cumplen con los requerimientos de las normas chinas de calidad, equivalentes a las de NIOSH. Sin embargo, ECRI en evaluaciones realizadas, desde diciembre de 2020, en sus laboratorios en los Estados Unidos, encontró que más del 60 % de las mascarillas importadas, como alternativa, no certificadas por NIOSH, falló en la filtración indicada de las partículas del aire.

No todos los trabajadores de la salud requieren el nivel de protección suministrado por un respirador N95 certificado por NIOSH. Pero, para individuos de alto riesgo de exposición a aerosoles de pacientes de la COVID-19, una mascarilla de protección respiratoria confiable, al nivel de la N95, es esencial. Desafortunadamente, algunas mascarillas importadas, similares a las N95, no suministran el nivel de protección requerido. De particular interés son las mascarillas KN95 importadas de China.

El uso de mascarillas o respiradores menos eficaces, especialmente para procedimientos generadores de aerosoles, puede incrementar la exposición a las enfermedades respiratorias infecciosas, de los trabajadores de la salud y los pacientes.

Las instituciones sanitarias y las autoridades regulatorias, según recomendaciones de la ECRI, para el uso de las mascarillas o respiradores, deben verificar, antes de su uso durante el tratamiento de la COVID-19, que estas han sido debidamente evaluadas.

CONCLUSIONES

En este artículo se brinda información sobre las características y los tipos de mascarillas de protección respiratoria utilizadas en el entorno sanitario durante la COVID-19, así como las normativas específicas y los ensayos requeridos para garantizar su calidad, seguridad y eficacia. La información recopilada servirá de base para definir la regulación por el CECMED, de las mascarillas quirúrgicas y las mascarillas autofiltrantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Gallega de Medicina Preventiva (ES). Uso de mascarillas quirúrgicas y máscaras FFP en las precauciones de aislamiento de los centros sanitarios. España: SOGAMP; 2015. 38 p.
2. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control de infecciones asociadas a la atención de la salud. Recomendaciones Básicas. Washington: OPS; 2017. 83 p.
3. Organización Panamericana de la Salud. Requerimientos para uso de equipos de protección personal (EPP) para el nuevo coronavirus (2019-nCoV) en establecimientos de salud. (Recomendaciones interinas). Washington: OPS/OMS; 2020 [Acceso 03/01/2021]. 55 p. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Seguridad Biológica. ¿Mascarillas o respiradores? ¿Qué debo usar? México: AMEXBIO; 2015 [Acceso 03/03/2021]. 10 p. Disponible en: <https://seguridadbiologica.blogspot.com>
5. Rodríguez S. Las mascarillas caseras no protegen, pero ¿ayudan a no contagiar la COVID-19? Coronavirus Sanidad. Madrid: Agencia EFE; 2020.
6. Información sobre los materiales para la fabricación de mascarillas higiénicas. Ministerio de Industria, Comercio y Turismo, España, Versión 1; 2021 [Acceso 03/01/2021]. 3 p. Disponible en: <https://www.mincotur.gob.es/es-es/COVID-19/>
7. Fonseca Chandía M. Mirada crítica a las mascarillas quirúrgicas. Chile: Hospital Clínico del Sur; 2020. 15 p.
8. Proceso de fabricación habitual de mascarillas quirúrgicas como producto sanitario (PS). Versión 2.2; 2021 [Acceso 03/01/2021]. 3 p. Disponible en: <https://www.mincotur.gob.es/es-es/COVID-19>
9. González Cruz JE. Bioseguridad en el uso de mascarillas y respiradores. IFFC; 2021 [Acceso 03/01/2021]. Disponible en: <https://www.ifcc.org/media/479029/div-2021-06-07-mascarillas.pdf>
10. European Commission. Guidance on regulatory requirements for medical face masks. Options for supporting production and/or placing on the market of medical face masks in the context of COVID-19 pandemic. European Commission, Directorate General for Health and Food Safety; 2021. 8 p.
11. Food and Drug Administration (US). Enforcement Policy for Face Masks and Respirators during the Coronavirus Disease (COVID-19) Public Health Emergency (Revised). EEUU: FDA; 2021. 11 p.
12. Australian Government. Guidance on medical/surgical face masks and respirator standards – key performance aspects. Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Versión 3.1; 2021. 20 p.

13. Canada Government. COVID-19 medical masks and respirators: Information for health professionals. Canada Government; 2021 [Acceso 03/03/2020]. Disponible en: <https://www.canada.ca>
14. Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Mascarillas: ¿qué tipos existen y que requisitos deben cumplir? España: SEFAP; 2019 [Acceso 03/03/2020]. 6 p. Disponible en: <https://www.sefap.org>
15. Precoin Prevention. Tipos de mascarillas y sus certificados. España: Precoin; 2021 [Acceso 03/03/2020]. Disponible en: <https://precoinprevencion.com/precoin>
16. Departamento de Trabajo, Salud Ocupacional y Administración de Salud (US). Tipos de Respiradores. Transcripción de video. EEUU: OSHA; 2012 [Acceso 03/09/2020]. 3 p. Disponible en: <http://www.osha.gov>
17. Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (US). Equipo de protección personal (EPP) para trabajadores de la salud. La verdad sobre los respiradores. Publicación 2013-138. EEUU: DHHS (NIOSH); 2013. 5 p.
18. Emergency Care Research Institute (US). Top 10 Health Technology Hazards for 2021. Special Report. Expert Insights from Health Devices. Executive brief. EEUU: ECRI; 2021 [Acceso 03/01/2021]. 10 p. Disponible en: <https://www.ecri.org/2021hazards>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Adriana Torrella González <https://orcid.org/0000-0003-0727-2466>: Investigación, redacción - borrador original, redacción, revisión y edición.

Magda Herrero Fernández Mayor <https://orcid.org/0000-0003-0276-7961>: Investigación, redacción - borrador original, redacción, revisión y edición.

Ernesto Suárez Rodríguez <https://orcid.org/0000-0002-6275-7805>: Redacción redacción - borrador original, redacción, revisión y edición.

Yadira Alvarez Rodríguez <https://orcid.org/0000-0003-3957-3044>: Redacción redacción - borrador original, redacción, revisión y edición.



Una aproximación a los aspectos regulatorios en las nanotecnologías

An approach to regulatory aspects in nanotechnologies

Olga Lidia Pérez Guevara^{1*}, Luis Felipe Desdín García², Liudy García Hernández^{2*}

Palabras clave

nanotecnologías; nano-medicina; nanoestructura; regulaciones.

Keywords

Nanotechnologies; nano-medicine; nanostructure; regulations.

Resumen

La aplicación de la nanotecnología en biomedicina ha dado lugar a un campo médico novedoso en rápido crecimiento, llamado nanomedicina. A pesar de las aplicaciones beneficiosas de la nanomedicina, existen riesgos potencialmente graves para la salud humana, los organismos vivos y el medio ambiente debido a su mal uso o a una gestión no responsable. Por tanto, se hace necesario la identificación y evaluación de los riesgos potenciales asociados a esta. Esto obliga al desarrollo de políticas responsables que no limiten su aprovechamiento y que a la vez sean capaces de garantizar una relación riesgo-beneficio favorable. Cabe entonces preguntarse: *¿Cómo este proceso debe ser regulado?* Para ello, en este artículo abordamos las diferentes opiniones y regulaciones que existen en el tema de las nanotecnologías. Mediante el análisis de diferentes visiones normativas sobre la regulación en nanomedicina, pretendemos identificar y esclarecer los retos que plantean las nanotecnologías en la medicina desde una perspectiva regulatoria.

Abstract

The application of nanotechnology in biomedicine has led to a rapidly growing novel medical field, called nanomedicine. Despite the beneficial applications of nanomedicine, there are potentially severe risks to human health, living organisms, and the environment due to misuse or non-responsible management. Therefore, it is necessary to identify and evaluate the potential risks associated with nanomedicine. This requires the development of responsible policies that do not limit their use and that at the same time are capable of guaranteeing a favorable risk/benefit ratio. The question then

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Equipos Médicos, La Habana, Cuba.

²Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: olguita@cecmec.med.cu / liudy@ceaden.edu.cu

arises, whether and how such a process may be regulated. For this reason, in this work we address different opinions and regulations that exist in the nanotechnologies field. Analyzing different normative views on regulation in nanomedicine, we intend to identify and clarify of the nanotechnologies challenges in medicine from a regulatory perspective.

Recibido: 31/05/2021

Aceptado: 19/07/2021

INTRODUCCIÓN

La nanotecnología consiste en 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. Se refiere a la investigación y desarrollo de tecnología en la escala atómica y molecular, lo que permite la manipulación controlada y el estudio de estructuras y dispositivos con una longitud en el rango de 1 a 100 nanómetros en una de sus dimensiones.^(1,2)

La nanociencia se presenta como un área nueva de investigación para el estudio de los materiales, donde convergen diferentes ramas del conocimiento, entre las que se encuentran las disciplinas Física, Biología y Medicina. Consiste en el estudio de los fenómenos y la manipulación de materiales a escala nanométrica.⁽³⁾

Con la llegada del siglo XXI, se produjo un incremento acelerado de las nanotecnologías y una amplia confianza en sus posibles aplicaciones. Para algunos autores constituye la próxima revolución científico-tecnológica en proceso de despliegue y de concretarse nos llevará a una nueva revolución industrial.⁽⁴⁾

La aplicación de la nanotecnología en la biomedicina ha dado lugar a la nanomedicina, una rama que actualmente se encuentra en pleno desarrollo.⁽³⁾ En la última década existe un gran movimiento en el manejo de las nanotecnologías en la medicina en tres campos fundamentales: la liberación controlada de fármacos (o nanoterapia), el nanodiagnóstico y la terapia regenerativa.⁽⁴⁾

En particular, la Fundación Europea de la Ciencia expresa que la biomedicina se puede optimizar con el uso de la nanotecnología e impactar en la asistencia médica. Muchos especialistas consideran que el mayor impacto de la nanotecnología estará en la nanomedicina, es decir, en el desarrollo de nuevos y efectivos tratamientos médicos.⁽⁵⁾ Algunos autores consideran a la nanomedicina, en sentido amplio, como la aplicación de las tecnologías de nanoescala a la medicina, encaminada al desarrollo de sistemas de administración de fármacos, denominados nanofarmacéuticos.⁽⁶⁾

A pesar de los posibles beneficios de las nanotecnologías en la nanomedicina, estas nuevas tecnologías también pueden representar riesgos para la salud humana, los organismos vivos y el medio ambiente por un mal uso o una gestión no responsable. De hecho, algunos trabajos reportan que las nanoestructuras tienen un alto grado de toxicidad y que cuando están presentes en el aire y son inhaladas, traspasan directamente las vías respiratorias, pasan la barrera hemoencefálica y llegan al cerebro. Su diminuto tamaño les permite entrar a las células e interactuar dentro de ellas.⁽⁷⁾ Otros autores reportan que la toxicidad de las nanopartículas depende de una compleja combinación de propiedades tales como su composición química, dimensiones, distribución de tamaño, forma, estado de agregación, área específica superficial, carga superficial,

química superficial, reactividad superficial, solubilidad y estabilidad. Además, en dependencia de las nanoestructuras que se utilicen, existen numerosos riesgos en cuanto a la toxicidad como puede ser la dosis utilizada y el agente estabilizante.^(8,9)

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 riesgo/beneficio favorable.⁽¹⁰⁾

Nanotecnología en Medicina: ¿Un proceso que debe estar regulado?

Para responder la interrogante de si es necesario una regulación de las nanotecnologías, nos trazamos como objetivo abordar las diferentes opiniones y regulaciones que existen sobre este tema. Puesto que es un tema muy controversial, donde existen diferentes opiniones y debates, el argumento central es analizar diferentes visiones normativas con las que funciona la regulación en nanomedicina y donde las agencias reguladoras están adoptando criterios conservadores para la evaluación y aprobación de estos nuevos fármacos.⁽¹¹⁾

Davies en el 2006 argumentó la necesidad de tener una regulación propia para nanotecnologías; sus consideraciones se fundamentaron en el hecho que los nanomateriales se comportan de forma diferente que los materiales convencionales, así como en las propiedades de los nanomateriales, las cuales a menudo, no son predecibles a partir de las leyes de la química y la física clásica.⁽¹²⁾ Las nanoestructuras tienen la potencialidad de integrarse a los sistemas biológicos, por lo que se debe analizar qué consecuencias se derivan de ello y comienza la necesidad de crear un marco legal propio.⁽¹³⁾ Por lo antes expuesto, es necesario aplicar la ética y reevaluar los aspectos positivos y negativos.⁽¹⁴⁾

Otro de los constantes debates permanentes es si es posible diseñar una regulación que garantice la protección de la sociedad, sin frenar la investigación y el desarrollo tecnológico. Los debates aumentan cuando se trata de regular procesos que todavía no están absolutamente en ejecución y que se desconocen y cuestionan su verdadero alcance y consecuencias; tal situación es el caso de la investigación en nanomedicina.⁽¹⁵⁾ Cabe destacar que la incertidumbre y el rápido desarrollo de nuevas investigaciones o tecnologías dificultan el marco normativo y que este se emplee de la manera adecuada y oportuna.

Existen diversos criterios, pero todos concluyen que debe aplicarse una normativa o regulación propia en cuanto a las nanotecnologías, donde se demuestre que es un campo novedoso y de impacto en la salud humana en diversas enfermedades, como por ejemplo el cáncer.

Alternativas y enfoques para regular las nanotecnologías

Ramachandran y otros, con apoyo de la Fundación Nacional de Ciencia de los Estados Unidos (NSF, por sus siglas en inglés) propusieron una primera perspectiva denominada enfoque dinámico, donde examinaron el marco jurídico existente en el país. Ellos concluyeron que, en efecto, existe la necesidad de crear un marco legal específico para la nanomedicina y la nanobiología. A su vez, sostienen que, debido a la complejidad y diversidad en la nanomedicina, la regulación de estas tecnologías deberá desarrollarse a lo largo del tiempo, utilizando herramientas de supervisión tanto estrictas (es decir, normas con facultad de sanción) como flexibles (entre ellas se incluyen recomendaciones o lineamientos a seguir).⁽¹⁶⁾

Una segunda perspectiva para la regulación de las nanotecnologías es la propuesta por *Roco y Bainbridge*.⁽¹⁷⁾ Ellos sostienen un enfoque programático, en el cual indican que la investigación en las nanotecnologías debe contar de tres rasgos: (I) financiamiento extenso; (II) apoyo para desarrollar varios modelos de participación social en relación con la nanotecnología; (III) incorporar la participación del público en las discusiones sobre nanotecnología para afirmar el intercambio de las dos vías entre nanocientíficos y la población.⁽¹⁷⁾

Un tercer enfoque es presentado por *Viseu y Maguire*, quienes consideran el consenso de aspectos sociales y éticos en la investigación y el impulso de la ciencia. Para estos autores, no deben minimizarse los problemas; por el contrario, tienen que estudiar y descubrir los inconvenientes de las nanotecnologías y descubrir las relaciones entre ciencia y sociedad que comprenden a los responsables de la salud pública.⁽¹⁸⁾

Wolfy y Jones propusieron un cuarto enfoque, que identifica varios modelos de regulación adicional. La esencia de los modelos es que la investigación debe promoverse a nivel de localidad y ser supervisada por un órgano rector y la aprobación debe ser federal y obligatoria. Es decir, que el nivel de supervisión se eleva conforme avanza los modelos.⁽¹⁹⁾

Además de contar con los cuatro enfoques mencionados para la determinación del marco jurídico apropiado para las nanotecnologías, varios académicos antes citados coinciden en buscar un equilibrio entre la innovación tecnológica y la salud humana. *Ramachandran* y otros aceptan que uno de los principales desafíos para una regulación de la nanomedicina es llegar a un equilibrio adecuado entre el apoyo a la investigación frente al progreso y beneficio de la salud humana y el medio ambiente.⁽¹⁶⁾ En apoyo a esta propuesta, *Munir y Yasin* coinciden en la necesidad de un equilibrio entre los beneficios de la nanomedicina y las garantías de la seguridad de los pacientes y los trabajadores de la salud.⁽²⁰⁾

Sin embargo, uno de los problemas más evidente es la dificultad de la evaluación de los productos nanotecnológicos. No obstante, el público debe estar seguro que cuando los productos de la nanomedicina se encuentran en el mercado, las autoridades del país ya han tomado las medidas necesarias para proteger el medio ambiente y la salud humana, sin restringir u obstaculizar las nuevas tecnologías.⁽²¹⁾

El objetivo es alcanzar un equilibrio, en donde, por un lado, se garantice la protección de la salud humana, y por el otro, se promueva la investigación, la innovación y las nuevas industrias.

La persistente presencia de riesgos, problemas y efectos que engloba el uso de la nanomedicina hace imperativo la formulación de un marco legal. De esta manera, *Allhoff* considera que hay un conflicto primario que consiste en los riesgos de toxicidad y seguridad.⁽²²⁾ No obstante, *Sandler* señala que estos no son los dos únicos problemas de la nanomedicina, pues existen problemas éticos, sociales y legales.⁽²³⁾

Las implicaciones en el medio ambiente y en el ser humano es de las problemáticas que presentan las nanotecnologías que han sido más estudiadas en la literatura. Estas problemáticas pueden conducir a un retraso de las investigaciones, trayendo como consecuencia que se obstaculice el desarrollo de innovaciones tecnológicas que ofrezcan una oportunidad para mejorar la salud.⁽²⁴⁾

De este modo, varias agencias e instituciones han tratado de fijar algunas pautas que resultan relevantes para la regulación, y de resolver las interrogantes siguientes: I) cuánto y de qué

forma la nanomedicina podría cambiar la vida de los seres humanos; II) cuánto y de qué manera es posible regular su investigación y aplicaciones para preservar sus mejores resultados, y al mismo tiempo proteger a las sociedades de sus posibles riesgos.⁽¹⁴⁾

¿Qué han hecho las agencias reguladoras de medicamentos?

Agencia de Alimentos y Drogas

En junio del 2014, la Agencia de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drugs Administration) publicó un documento de orientación a la industria, que expone el quehacer sobre el uso de la nanotecnología en los productos ya regulados. Este documento es una política de regulación, el cual apoya y se enfoca en el conocimiento de las interacciones de los nanomateriales con los sistemas biológicos, así como en la conciliación de las pruebas para evaluar la seguridad, eficacia y calidad de los productos que contengan nanomateriales.⁽²⁵⁾

Un documento preliminar con sugerencias sobre productos (drogas) Industry Draft Guidance, publicado en diciembre del 2017, aborda el desarrollo de productos farmacéuticos humanos, incluidos los biológicos, en los que está presente un nanomaterial en la forma farmacéutica terminada. Este documento también aclara que la FDA no juzga categóricamente todos los productos que contienen nanomateriales o que involucran el uso de nanotecnología como intrínsecamente benigno o dañino, sino que evalúa cada nanoproducto caso a caso.

Para todos los productos (derivados de la nanotecnología o de otro tipo), la FDA considera las características del producto y su seguridad y eficacia para su uso. Es importante recordar que estas pautas no son de naturaleza regulatoria, sino que ayudan a la industria a preparar sus presentaciones siguiendo las recomendaciones que faciliten el proceso de revisión y aprobación. Incluso después de la aprobación, la FDA realiza un monitoreo posterior a la comercialización para proteger a los consumidores. En última instancia, la responsabilidad de garantizar la seguridad de las nanomedicinas, así como su cumplimiento de todos los requisitos legales aplicables, recae en los fabricantes.^(26,27)

La FDA constituyó el Grupo de Trabajo de Nanotecnología y el Grupo de Interés de Nanotecnología, compuesto por representantes de muchos centros reguladores con el fin de abordar el tema de la regulación de la nanotecnología en todo el mundo. A pesar de esto, la FDA aún no ha elaborado un conjunto claro de pautas; más bien, el Grupo de Trabajo ha llegado a la conclusión de que las regulaciones preexistentes son lo suficientemente completas como para garantizar la producción segura de nanomedicinas, ya que estos productos se someten a pruebas previas a la comercialización y aprobación según el Nuevo Medicamento. Esta conclusión se basa en el supuesto de que los requisitos reglamentarios ya establecidos detectarían toxicidades en nanoproductos.⁽²⁸⁾

Actualmente, la FDA regula las nanoestructuras empleadas en comida, fármacos o cosméticos bajo la Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos (FFDCA, por sus siglas en inglés de Federal Food, Drug and Cosmetic Act).^(10,25)

Además, proporcionó lineamientos sobre cómo se abordarán las preguntas sobre nanotecnología en los productos que regula.

Health Canada

La autoridad reguladora de Canadá, Health Canada, elaboró en el 2011 la Declaración Política sobre la definición de trabajo con respecto a los nanomateriales. Su objetivo son los nanomateriales fabricados para ser comercializados o que forman parte de un producto o sustancia regulada.

La autoridad estableció que para considerar a una sustancia en calidad de nanomaterial debe cumplir uno de los criterios siguientes: 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.

La FDA y Health Canada exhortan a los fabricantes a consultar 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 nanoproducto con aplicación médica.⁽²⁹⁾

Con respecto a la aprobación de productos de nanotecnología, Health Canada se basa en los marcos regulatorios existentes. La agencia aconseja a los fabricantes que consulten con la autoridad reguladora responsable durante el proceso de desarrollo temprano para identificar y evaluar los riesgos y propiedades del producto.⁽³⁰⁾ Health Canada también ha publicado una guía general sobre productos para la salud y alimentos basados en nanotecnología.⁽³¹⁾

Agencia Europea de Medicamentos

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Unión europea en el 2011 empezó a desarrollar cuatro documentos de reflexión sobre nanomedicinas para orientar a los fabricantes. Estos documentos cubren el desarrollo de la nanomedicina. Los cuatro documentos elaborados son los siguientes:

- Documento de reflexión del Ministerio conjunto de Salud, Trabajo y Bienestar/Agencia Europea de Medicamentos en el desarrollo de medicamentos, bloque copolímero de micela.⁽³²⁾
- Documento de reflexión sobre los requisitos de datos para productos de liposomas por vía intravenosa, desarrollados con referencia a un producto liposomal innovador.⁽³³⁾
- Documento de reflexión sobre los revestimientos de superficie: cuestiones generales a considerar en relación con la administración parenteral de productos de nanomedicina recubierta.⁽³⁴⁾
- Proyecto de documento de reflexión sobre los requisitos de datos para productos nanocoloidales a base de hierro por vía intravenosa desarrollados en referencia a un medicamento innovador.^(35,36)

Estos documentos no son de naturaleza reglamentaria. Son documentos educativos para orientar a los fabricantes y a otras partes interesadas.⁽¹¹⁾

Un reporte de ProSafe en el 2017 sugirió modificaciones al Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Productos Químicos (REACH, por sus siglas en inglés de Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) para lograr un enfoque más “equilibrado” sobre los nanomateriales:

- Introducir la definición legal de los nanomateriales en el REACH.

- Incluir varios contenidos de caracterización físico-química y morfológica de los nanomateriales en su identificación.
- Se deben incluir el tamaño de la nanopartícula, forma, porosidad y química superficial.

La Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA, por sus siglas en inglés) se encuentra actualizando diversos documentos que serían guías con el objetivo de analizar y describir la evaluación de riesgos con relevancia regulatoria.

El REACH en octubre de 2017 publicó el borrador de adecuación, donde uno de los argumentos más importantes que aborda es que todas las compañías que producen nanoproductos, tendrán que suministrar más información sobre estos incluyendo una evaluación de riesgo. Para algunas sustancias de alto nivel de incertidumbre, se solicitará un mayor rigor para la legalización de su uso y la colocación en el mercado. Según consta en el documento, estas adecuaciones entraron en vigor a partir del 1 de enero del 2020, mientras tanto, cualquier sustancia en forma nano ya registrada será considerada como genérica. Ya en abril del 2018 se aprobaron las modificaciones al documento.⁽³⁷⁾ En la actualidad, se regulan los nanomateriales bajo la normativa de REACH y la Clasificación, Sello y Empacamiento (CLP, por sus siglas en inglés de Classification, Labeling, and Packaging).^(10,38)

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (en portugués Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA) en Brasil es el órgano responsable de fiscalizar la producción y comercialización de los productos relacionados con la salud, tales como alimentos, medicamentos y cosméticos. Esto se encuentra amparado en la Ley N.º 9782/1999. Además, tiene entre sus funciones la aprobación de productos mediante registros que son colocados en el mercado de consumo dentro de los parámetros de seguridad establecidas mediante resoluciones y legislaciones específicas.⁽³⁹⁾

En el 2005 se aprobó la Ley N.º 5.076 sobre la disposición de la Política Nacional de Nanotecnología, control y el desarrollo tecnológicos, además sobre los riesgos e impactos de las nanotecnologías.⁽⁴⁰⁾

En marzo del 2013 se publicó la Ley N.º 5.133 donde propuso regular el etiquetado de los productos nanotecnológicos y productos que hacen uso de las nanotecnologías.⁽⁴¹⁾

En 2014 se crea la Institución o el Comité Interno de Nanotecnología (CIN)⁽⁴²⁾ con el objetivo de:

1. Coordinar las acciones en nanotecnología con la agencia reguladora.
2. Elaborar una regulación donde ANVISA disponga de un registro para informar sobre la naturaleza nanotecnológica de los productos y procesos sujetos a la vigilancia sanitaria.
3. Acompañar la elaboración de normas y guías específicas destinadas a la evaluación de seguridad, monitoreo y control de los productos y procesos nanotecnológicos en el área de competencia de la agencia.
4. Formular propuestas para la clasificación de las diferentes nanopartículas agrupándolas de acuerdo con los distintos grupos de riesgo.
5. Formular propuestas para la creación un banco de datos sobre nanopartículas o nanomateriales relacionados con la salud.
6. Elaborar una estrategia de capacitación de recursos humanos en el área de nanotecnologías.

7. Promover por la agencia seminarios y reuniones técnicas específicas de acuerdo con las demandas de las áreas técnicas.
8. Acompañar actividades y reuniones con otras agencias reguladoras donde se trate sobre las estrategias regulatorias y la evaluación de riesgos de productos y procesos nanotecnológicos.
9. Acompañar y participar en la elaboración de la Política Nacional de Nanotecnología, siguiendo las posiciones institucionales de ANVISA.
10. Acompañar la evolución de las políticas regulatorias en el ámbito internacional en relación con la nanotecnología de interés de la salud y la vigilancia sanitaria.
11. Formular propuestas de desarrollo en la investigación de las ciencias regulatorias con vistas a superar lagunas regulatorias en nanotecnología.
12. Formular propuestas de cooperación con agencias reguladoras sobre estrategias regulatorias y la evaluación de riesgos de productos nanotecnológicos.

En febrero del 2019 se aprobó el proyecto de Ley N.º 880 tiene como estrategias: apoyar el desarrollo y uso de la nanotecnología por parte de empresas brasileñas, mejorar la calidad de productos y servicios con insumos nanotecnológicos y contribuir a incrementar la productividad y competitividad en el mercado internacional.⁽⁴³⁾

Autoridad Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido

La Autoridad Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido regula los medicamentos. No se ha publicado una guía clara en relación con la aprobación de la nanomedicina y, al igual que la FDA, parece que se tratan caso por caso. Se incentiva a los investigadores que desarrollan nanomedicinas a ponerse en contacto con la Oficina de Innovación de la MHRA para recibir orientación y dirección a lo largo del proceso. Existen otras organizaciones, como el Laboratorio Europeo de Caracterización de Nanomedicina (EU-NCL), que proporcionan información sobre los ensayos de caracterización preclínica de la nanomedicina.⁽⁴⁴⁾

Unión Europea de Medicamentos

La Unión Europea de Medicamentos (UEM) ha publicado unas directrices preliminares específicas para una serie de normas de preparación sobre la nanomedicina.⁽⁴⁵⁾ Sin embargo, estas solo se encuentran en la fase de consulta pública y actualmente no se cuenta con una guía regulatoria formal. Además, la Unión Europea ha logrado avances con la formación de grupos de trabajo y consorcios para definir el significado formal de la palabra nanomaterial.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ La EU-NCL trabaja en estrecha colaboración con los organismos reguladores como lo hacen en el Reino Unido para informar e influir en la toma de decisiones sobre la regulación y el peligro potencial de tales productos.

Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón

La Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA) en conjunto con el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW) son los encargados de regular los medicamentos en Japón. Los organismos reguladores japoneses aún tienen que presentar una definición, así

como regulaciones específicas de nanomedicina.⁽⁴⁹⁾ En el 2016, se presentó una guía para el desarrollo de productos farmacéuticos liposómicos. Las nanomedicinas están reguladas en el marco de la Ley de Asuntos Farmacéuticos, que es una legislación general sobre medicamentos, caso por caso. El MHLW / PMDA también ha colaborado con la EMA en la emisión de documentos de reflexión, en particular sobre el desarrollo de medicamentos de micelas de copolímeros en bloque y productos farmacéuticos basados en nanotecnología cargados con ácidos nucleicos (ARNip).

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

A comienzo de la década de los 80 se inventó el microscopio de efecto de túnel (STM, por sus siglas en inglés) por *H. Röhrer* y *G. Binnig*, que permitió la visualización y la manipulación de objetos de dimensiones nanométricas y de diversas naturaleza.⁽⁵⁰⁾

La Agencia de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA) en 1999 coordinó con un grupo de especialistas la investigación sobre las nanotecnologías en Cuba. En el 2001 y 2002 se efectuaron el I y II Taller de Nanociencias y Nanotecnología patrocinadas por el Instituto de Materiales y Reactivos (IMRE) de la Universidad de La Habana y el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). En el 2002 se creó el Proyecto Nanotecnología organizado por el Observatorio Cubano de Ciencia y Tecnología del CITMA.

En el 2008 con la creación del grupo Ad-Hoc de Seguridad de la Nanotecnología para la Salud, la Alimentación y el Medio Ambiente se identificó un grupo de tareas de las cuales la más importante fue el diseño y el establecimiento de un marco legislativo (regulatorio) sobre las nanotecnologías. Este abarcó las funciones del CECMED (autorización de comercialización conocido como registro sanitario, control de importaciones, nanovigilancia, autorización de ensayos preclínicos y clínicos).⁽⁵¹⁾

Díaz García y *Felipe Gómez* reconocen en 2017 que la regulación de las nanotecnologías es un tema de prioridad para Cuba desde el 2008. Por ello, se deben abordar los potenciales riesgos para la salud y el ambiente de algunos de los nanomateriales, y la regulación es un mecanismo de monitoreo y seguridad. Además, la normalización y regulación son esenciales para la comercialización de productos nanotecnológicos y que se disponga de un consumo seguro.⁽⁵²⁾

En Cuba en el año 2016, *Hevia* y otros crearon las plataformas para el desarrollo e implementación de un marco regulador para nanomedicina y se analizaron diversos aspectos y proyecciones:

- Relación beneficio/riesgo favorable.
- Las propiedades y composición química de los nanomateriales no son suficientes para caracterizarlos.
- Debe valorarse cada producto y demostrar los beneficios y la necesidad del uso con respecto a otras alternativas existentes.
- Los nanomateriales tienen una relación superficie-masa mucho mayor que sus homólogos a escalas superiores, lo 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.

- Establecer regulaciones mínimas, sobre bases científicas que no constituyan un freno al desarrollo.
- Reforzar las medidas y establecer una evaluación de riesgos.⁽¹⁰⁾

El Programa Nacional de Nanociencias y Nanotecnología (PN3) tributa al Programa de Ciencia, Tecnología e Innovación de Prioridad Nacional establecida en el Plan Nacional de Desarrollo económico y social hasta el 2030 (PNDES 2030).

Actualmente el programa tiene más de 20 proyectos aprobados, muchos de ellos enfocados a la producción de nuevas plataformas basadas en nanoestructuras para terapia y diagnóstico de cáncer, así como otras aplicaciones biomédicas. En esta dirección, el CECMED también se ha vinculado a dicho programa a partir del entrenamiento y la elaboración de procedimientos normativos de operación relacionados con la seguridad y efectividad de diferentes tipos de nanopartículas con estos fines.

CONCLUSIONES

Existe un consenso en la comunidad científica que el desarrollo de las nanotecnologías puede conducir a una revolución industrial con impacto en la salud y en todos los sectores económicos, e influirá notablemente en la sociedad. No obstante, las nanotecnologías no se desarrollan de forma independiente, sino en una compleja interacción dinámica con otras esferas científicas en desarrollo. En particular, se prevé una intensa sinergia de esta tecnología con la medicina. En Cuba existe un Programa Nacional de Nanociencias y Nanotecnología que generará nuevos productos y formulaciones basados en el empleo de nanoestructuras. El análisis previo evidencia necesidad de prestar atención sistemática al desarrollo de la actividad regulatoria en la biomedicina por parte del CECMED. Es necesario una evaluación crítica de las regulaciones y legislaciones internacionales evaluando el balance de los beneficios y riesgos en el contexto de nuestro programa nacional para adaptar y especificar los requisitos para el registro, evaluación, autorización de nuestros productos nanotecnológicos y de los que resulte necesario importar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guerrero HE, Caicedo JA, Guerrero EO. Pharmaceutical nanotechnology is a reality. Dom Cien. 2017 [Acceso 30/05/2021];3(2):526-38. Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/viewFile/436/pdf>
2. Cuevas Haber B, Cueto González J. Nanotecnología. Aplicaciones en las ciencias biomédicas. [Trabajo presentado en IV Convención Internacional Virtual de Ciencias Morfológicas (Morfovirtual)]. La Habana, Cuba; 2018 [Acceso 30/05/2021]. Disponible en: <http://www.morfovvirtual2018.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2018/paper/view/346/416>
3. Martínez Torreblanca A. Nanomedicina desde una perspectiva tecnológica. Revisión de literatura. RITI Journal. 2020 [Acceso 21/05/2021];(8):16. Disponible en: <https://www riti.es/ojs2018/inicio/index.php/riti/article/view/245>
4. Urquilla A. Impacto de la nanotecnología como revolución industrial a nivel mundial. Realidad y Reflexión. 2019 [Acceso 22/05/2021];(49):68-72. Disponible en: <https://icti.ufg.edu.sv/doc/RyRN49-au.pdf>

5. Closa D. Nanomedicina: La revolución de la medicina a escala molecular. Barcelona: RBA Libros; 2019 [Acceso 20/05/2021]. Disponible en: https://www.llardellibre.cat/es/libro/nanomedicina_923828
6. Rojas-Aguirre Y, Aguado-Castrejón K, González Méndez I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la revolución de la terapia contra el cáncer? Educación Química. 2016;27(4):286-291. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.07.002>
7. Rocío Coutiño E, Ávila Lagunes L, Arroyo Helguera O. Las nanopartículas de plata: Mecanismos de entrada, toxicidad y estrés oxidativo. Revista de Educación Bioquímica (REB). 2017 [Acceso 27/05/2021];36(2):39-54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2017/reb172b.pdf>
8. López-de la Mora DA. Identificación de posibles riesgos toxicológicos y sus regulaciones sanitarias del uso de nanomateriales en productos de consumo humano en México. Revista Médica MD. 2019 [Acceso 24/05/2021];10(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2019/md193e.pdf>
9. Bermejo M, Serena PA. Los riesgos de nanotecnología. Colección "Qué sabemos de...". Madrid: Editorial La Catarata y el CSIC; 2017 [Acceso 27/05/2021]. Disponible en: https://www.catarata.org/libro/los-riesgos-de-la-nanotecnologia_45212/
10. Hevia Pumariaga R, Robaina González R, Hernández Mullings Á. Bases para el desarrollo e implementación de un marco regulador para Nanomedicina en Cuba. Anuario Científico CECMED. 2016 [Acceso 20/05/2021]; Año 14:14-20. Disponible en: <https://www.cecmed.cu › file › download>
11. Palermo Torres J, Antunez Rocha HV. Bases regulatórias para a avaliação da segurança de medicamentos à base de nanotecnologia. Vigil Sanit Debate. 2020 [Acceso 27/05/2021];8(2):64-74. Disponible en: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1358/1167>
12. Davies JC. Managing the Effects of Nanotechnology. Woodrow Wilson International Center for Scholars, Project on Emerging Nanotechnologies; 2006 [Acceso 22/05/2021]. Disponible en: <https://www.wilson-center.org/article/managing-the-effects-nanotechnology>
13. Khushf G, Siegel RA. What Is Unique about Nanomedicine? The Significance of Mesoscale. Journal of Law, Medicine & Ethics. 2012 [Acceso 2/05/2021];40(4):780-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23289680/>
14. Moor JH. Why We Need Better Ethics for Emerging Technologies. Ethics and Information Technology. 2005 [Acceso 28/04/2021];7(3):111-9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/226708927_Why_We_Need_Better_Ethics_for_Emerging_Technologies#fullTextFileContent
15. Vidal Correa LE. Análisis comparativo de la regulación en Nanotecnología en Estados Unidos y la Unión Europea. Boletín Mexicano de Derecho Comparado nueva serie, año XLIX, septiembre-diciembre de 2016 [Acceso 25/04/2021];(147):277-301. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/427/42747919009.pdf>
16. Ramachandran G, Wolf S, Paradise J, Kuzma J, Hall R, Kokkoli E, et al. Recommendations for Oversight of Nanobiotechnology: Dynamic Oversight for Complex and Convergent Technology. Journal of Nanoparticle Research. 2011 [Acceso 2/05/2021];13(4):1345-71. Disponible en: https://www.academia.edu/50249161/Recommendations_for_Oversight_of_Nanobiotechnology_Dynamic_Oversight_for_Complex_and_Convergent_Technology
17. Roco MC y Bainbridge WS. Societal Implications of Nanoscience and Nanotechnology: Maximizing Human Benefit. Journal of Nanoparticle Research. 2005 [Acceso 17/05/2021];7(1):1-13. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/225314592_Societal_implications_of_nanoscience_and_nanotechnology_Maximizing_human_benefit

18. Viseu A, Maguire H. Integrating and Enacting "Social and Ethical Issues" in Nanotechnology Practices. *NanoEthics*. 2012 [Acceso 18/05/2021];6(3):207. Disponible en: https://www.academia.edu/28701921/Integrating_and_Enacting_Social_and_Ethical_Issues_in_Nanotechnology_Practices
19. Wolf SM, Cortney JM. Designing Oversight for Nanomedicine Research in Human Subjects: Systematic Analysis of Exceptional Oversight for Emerging Technologies. *Journal of Nanoparticle Research*. 2011 [Acceso 02/04/2021];13(4):1449-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23226969/>
20. Munir AB, Yasin SH. Nanofood: Legal and Regulatory Challenges. *Journal of food law & policy*. 2021 [Acceso 15/04/2021];5(1):Artículo 5. Disponible en: <https://scholarworks.uark.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1107&context=jflp>
21. Roco MC, Mirkin CA y Hersan MC. Nanotechnology Research Directions for Societal Needs in 2020. Retrospective and Outlook, WTEC Panel Report; 2010 [Acceso 16/04/2021]. Disponible en: https://www.nano.gov/sites/default/files/pub_resource/wtec_nano2_report.pdf
22. Allhoff F. The Coming Era of Nanomedicine. *The American Journal of Bioethics*. 2009 [Acceso 10/04/2021];9(10). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/40484889_The_Coming_Era_of_Nanomedicine
23. Sandler R. Nanomedicine and Nanomedical Ethics. *The American Journal of Bioethics*. 2009 [Acceso 12/04/2021];9(10). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15265160902995117>
24. Brahic C, Dickson D. Helping the Poor: The Real Challenge of Nanotech. *SciDev.Net*, 2005 [Acceso 14/04/2021]. Disponible en: <http://www.scidev.net/News/index.cfm?fuseaction=readnews&itemid=1938&language=1>
25. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. EE. UU.: FDA; 2014 [Acceso 27/05/2021]. Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm257698.htm>
26. FDA. Nanotechnology Fact Sheet; 2018 [Acceso 23/08/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm402230.htm>
27. US Food and Drug Administration – FDA. Drug products, including biological products, that contain nanomaterials guidance for industry draft guidance. Silver Spring: FDA; 2017 [Acceso 27/08/2021]. Disponible en <https://www.fda.gov/media/109910/download>
28. U.S. Food & Drug Administration. FDA's Approach to Regulation of Nanotechnology Products; 2020 [Acceso 26/05/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialto>
29. Health Canada. Policy Statement on Health Canada's Working Definition for Nanomaterial. 2011 [Acceso 26/05/2021]. Disponible en: <http://www.hcsc.gc.ca/srsr/pubs/nano/poleng.php>
30. Health Canada. Nanotechnology-based Health Products and Food; 2011 [Acceso 20/08/2021]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/drugs-health-products/nanotechnology-basedhealth-products-food.html>
31. Health Canada. Current Issues with Nanomedicines in Canada; 2010 [Acceso 20/08/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-nanomedicines-currentinitiatives-canada-duc-vu-health-canada_en.pdf
32. European Medicines Agency – EMA. Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products. London: EMA; 2013 [Acceso 05/05/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/joint-mhlw/emareflection-paper-development-block-copolymer-micellemedicinal-products_en.pdf

33. European Medicines Agency – EMA. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. London: EMA; 2013 [Acceso 05/05/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/reflection-paper-data-requirements-intravenousliposomal-products-developed-reference-innovator_en-0.pdf
34. European Medicines Agency – EMA. Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products. London: EMA; 2013 [Acceso 05/05/2021]. Disponible en: https://etp-nanomedicine.eu/wp-content/uploads/2018/10/reflection-paper-surface-coatingsgeneral-issues-consideration-regarding-parenteraladministration_en.pdf
35. European Medicines Agency - EMA. Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product. London: EMA; 2015 [Acceso 05/05/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paperdata-requirements-intravenous-iron-based-nano-colloidalproducts-developed_en.pdf .
36. European Medicines Agency. Reflection papers on nanomedicines. Europa: EMA; 2013 [Acceso 20/05/2021]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index>
37. Saldívar-Tanaka L. Regulando la nanotecnología, Mundo Nano | artículos | www.mundonano.unam.mx. 2019 enero-junio;12(22):1e-21e. DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2019.22.63140>
38. ECHA. European Chemicals Agency. Nanomaterials. [Acceso 06/05/2021]. Disponible en: <https://echa.europa.eu/regulations/nanomaterials>
39. Lei No. 9.782 de 26 de Janeiro de 1999. [Acceso 06/05/2021]. Disponible en: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm
40. Brasil. Projeto de lei No. 5.076, de 18 de abril de 2005. Dispõe sobre a pesquisa e o uso da nanotecnologia no país, cria comissão técnica nacional de nanosseguurança - CTNano, Institui Fundo de Desenvolvimento de Nanotecnologia - FDNano, e dá outras providências. Diário do Congresso Nacional. 19 abr 2005 [Acceso 12/04/2021]. Disponible en: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?co-deor=337343
41. Brasil. Projeto de lei N.º 5.133, de 13 de março de 2013. Regulamenta a rotulagem de produtos da nanotecnologia e de produtos que fazem uso da nanotecnologia. Diário do Congresso Nacional. 14 mar 2013 [Acceso 11/04/2021]. Disponible en: <https://www.camara.leg.br/propostas-legislativas/567257>
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Portaria N.º 1.358, de 20 de agosto de 2014. Institui o Comitê Interno de Nanotecnologia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dá outras providências. Diário Oficial União. 21 ago 2014 [Acceso 04/04/2021]. Disponible en: <https://www.conass.org.br/ci-n-223-publicada-a-portaria-anvisa-n-1358-que-institui-o-comite-interno-de-nanotecnologia-da-agencia-nacional-de-vigilancia-sanitaria-anvisa-e-da-outras-providencias/>
43. Brasil. Projeto de lei N.º 880, de 19 de fevereiro de 2019. Cria o marco legal da nanotecnologia e estabelece incentivos ao desenvolvimento científico, pesquisa, capacitação e inovação no âmbito da nanotecnologia. Diário do Senado Federal. 20 fev 2019 [Acceso 05/04/2021]. Disponible en: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/matéria/135353>
44. Bremer-Hoffmann S, Halamoda-Kenzaoui B, Borogs S. Identification of regulatory needs for nanomedicines. Journal of Interdisciplinary Nanomedicine. 2018 [Acceso 07/04/2021];0(0). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/323787238_Identification_of_regulatory_needs_for_nanomedicines_Regulatory_needs_for_nanomedicines

45. Pita R, Ehmann F, Papaluca M. Nanomedicines in the EU-Regulatory Overview. AAPS J. 2016;18(6):1576-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-016-9967-1>
46. Rauscher H, Roebben G, Amenta V. Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term "nanomaterial". Part 1: Compilation of information concerning the experience with the definition, JRC Scientific Quality Report, Publications office of the European Union. Luxemburg; 2014 [Acceso 06/04/2021]. Disponible en: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC89369>
47. Roebben G, Rauscher H, Amenta V. A review of the EC Recommendation for a definition of the term "nanomaterial". Part 2: Assessment of collected information concerning the experience with the definition, JRC Scientific Quality Report, Publications office of the European Union. Luxemburg; 2014 [Acceso 04/04/2021]. Disponible en: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC91377>
48. Rauscher H, Roebben G, Sanfeliu AB. Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term "nanomaterial". Part 3: Scientific-technical evaluation of options to clarify the definition and to facilitate its implementation, JRC Scientific Quality Report, Publications office of the European Union. Luxemburg; 2015 [Acceso 04/04/2021]. Disponible en: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC95675>
49. MHLW/PMDA. Current Initiative in Japan for nanomedicines; 2010 [Acceso 20/05/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentationnanomedicines-current-initiativesjapan-kumiko-sakai-kato-toru-kawanishi-national/mhlw_en.pdf
50. Castro Díaz-Balart F. La nanotecnología y el desarrollo: oportunidades e incertidumbres. Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2011 [Acceso 06/04/2021];1(1). Disponible en: <http://www.revistacuba.cu/index.php/revacc/article/view/5>
51. Hevia RB, Pérez Cristiá RB, Hernández AO, Céspedes A. Nanotecnología: Desarrollo y estado actual del conocimiento. Anuario Científico CECMED. 2009 [Acceso 09/04/2021];Año 7. Disponible en: <https://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/anuario/Anuario%202009.pdf>
52. Díaz AM, Felipe Gómez AM. Las investigaciones en el área de la bionanotecnología en Cuba. MundoNano. 2017;10(19):37-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.62392>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Olga Lidia Pérez Guevara <https://orcid.org/0000-0002-7330-3657>: Conceptualización, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, metodología, administración de proyecto, recursos, software, validación, visualización, redacción - borrador original.

Luis Felipe Desdín García <https://orcid.org/0000-0003-4679-6019>: Curación de datos, metodología, supervisión, redacción - revisión y edición.

Liudy García Hernández <https://orcid.org/0000-0001-6260-7252>: Análisis formal, metodología, supervisión, redacción - revisión y edición.



• ANUARIO CIENTÍFICO •

Publicación Anual Especializada del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

<http://www.cecmec.med.cu>



Artículo original

Experiencias del CECMED en la gestión de riesgos

Experiences on Risk Management at CECMED

Gretel Frías Ferreiro^{1}, Ana Mayra Ysa Sánchez¹*

Palabras clave

riesgos; oportunidades; gestión de riesgos; mejora.

Resumen

El tema de la calidad y su gestión en el sector de la salud ha ido logrando mayor alcance en el sector de la salud, dada su incidencia en el logro de servicios sanitarios que respondan a una eficaz y oportuna actuación en bienestar de la población. Las autoridades reguladoras nacionales, en el ámbito de la salud a nivel mundial, se han propuesto este camino y han incluido entre los estándares de referencia, los requisitos de un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC), en correspondencia con la norma ISO 9001, donde se incluye el pensamiento basado en riesgos para la prevención y el análisis de oportunidades. En el presente artículo se aborda el trabajo realizado en el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en el periodo 2018 al 2020, que tuvo como objetivo discutir los resultados obtenidos con la gestión de riesgos. Se utilizaron como métodos la revisión documental de registros del SGC y la elaboración de diagramas para describir actividades y gráficos de tendencia para el análisis de la información y comparación de datos. Con el estudio se caracterizó el sistema de gestión de riesgos y se presentó el comportamiento de los riesgos y oportunidades, así como la propuesta de mejoras a implementar a partir de las debilidades identificadas.

Abstract

The issue of quality and its management in the health sector has been achieving greater scope, given its impact on the achievement of health services that respond to effective and timely action in the well-being of

Keywords

risks; opportunities; risk management; improvements.

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

*Autor para la correspondencia: gretel@cecmec.med.cu

the population. The national regulatory authorities, in the field of health worldwide, have proposed this path and have included among the reference standards, the requirements of a Quality Management System (QMS), in correspondence with the ISO 9001 standard, which includes risk-based thinking for prevention and analysis of opportunities. This article deals with the work carried out at the Center for the State Control of Drugs and Medical Devices (CECMED) in the period 2018 to 2020, which aimed to discuss the results obtained with risk management. The documentary review of QMS records and the elaboration of diagrams to describe activities and trend graphs for the analysis of information and comparison of data were used as methods. With the study, the risk management system was characterized and the behavior of risks and opportunities was presented, as well as the improvement proposal to be implemented based on the identified weaknesses.

Recibido 01/10/2021
 Aceptado: 19/12/2021

INTRODUCCIÓN

El *riesgo*, definido como el efecto de la incertidumbre, es una desviación de lo esperado, ya sea positivo o negativo, producto de la deficiente información relacionada con un evento, su consecuencia o su probabilidad, que puede presentarse en cualquier actividad, proceso, área y en situaciones varias. Al actuar sobre el riesgo para disminuir su impacto y al identificar las oportunidades que ofrece el evento que lo origina, se logra la prevención, adaptación y mejoras en una entidad y es precisamente esto lo que se pretende con la *gestión de riesgos*.⁽¹⁾

Este enfoque se impuso internacionalmente con mayor firmeza al surgir la nueva versión de la norma ISO 9001 del 2015, para todas las instituciones que lograran un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) certificado por esta⁽²⁻⁴⁾ y para lo cual es imprescindible un análisis y actualización del contexto de la institución, de acuerdo con el escenario interno y externo. Esto permitirá identificar las amenazas, fortalezas, oportunidades y debilidades del entorno y a partir de ahí los posibles eventos positivos o negativos que inciden sobre los objetivos de la organización. Esta constituye la base para la actuación de forma preventiva y oportuna.⁽⁵⁻⁷⁾

Deben determinarse todos los posibles riesgos teniendo en cuenta que pueden ser de diferente naturaleza: operativos (cliente, servicio, producto, medio ambiente, tecnología, recursos humanos), financieros (estructural, de mercado), de negocio (estratégicos, legales, tecnologías de informática y las comunicaciones) y globales (entorno social y cultural).⁽⁸⁾ La cantidad de riesgos que se identifiquen, su clasificación, tratamiento y evaluación dependerán de las necesidades, funciones, condiciones y los mecanismos establecidos en cada centro.

Específicamente la norma ISO 31000 establece los requisitos para una adecuada gestión de riesgos⁽⁹⁾ y es de utilidad de conjunto con la ISO 9001, para las organizaciones que crean y protegen el valor de estas gestionando los riesgos desde la planificación y establecimiento de objetivos hasta la realización de operaciones. El propósito es el logro de los resultados esperados, fortalecer la toma de decisiones, los vínculos con las partes interesadas en general y proporcionar mejoras en el desempeño de los procesos. Esto hace que sean cada vez más los países

que adoptan la norma ISO 31000 como estándar para la gestión de riesgos y oportunidades, y actualmente son más de treinta, alrededor de todo el mundo.⁽¹⁰⁾

La implementación del SGC ha ido ganando fuerzas cada vez más en el sector sanitario y específicamente en el entorno regulador, lo que se demuestra con la última versión de la *Herramienta global de evaluación de autoridades nacionales reguladoras*.⁽¹¹⁾ En esta se incrementa el número de indicadores y subindicadores relacionados directamente con los requisitos de un sistema de gestión de la calidad a incluir en todas las funciones reguladoras; la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha evaluado a más de 20 países con esta herramienta.⁽¹²⁾ Otro ejemplo que lo demuestra, es la aprobación por primera vez en el 2020, de *la Guía de la OMS para la implementación de sistemas de gestión de la calidad en autoridades nacionales reguladoras*, en el 2020.⁽¹³⁾

Lo anterior significa que el pensamiento basado en la prevención es obligatorio en las autoridades nacionales reguladoras de medicamentos, para cumplir con los estándares que rigen su funcionamiento. El CECMED, Autoridad Nacional Reguladora cubana de medicamentos, equipos y dispositivos médicos tiene implementado un SGC por la norma ISO 9001 desde el año 2008, con procesos en base a las funciones reguladoras y en la transición hacia la actual norma. En el 2017, uno de los aspectos de mayor envergadura para lograrlo fueron los vinculados a la gestión de riesgos. Para ello se elaboró el *Marco de trabajo*, documento para delimitar las pautas a seguir y el cronograma de trabajo con las acciones y actividades necesarias, así como los responsables y fechas para cumplirlas. Ambos documentos se elaboraron en la Sección de Gestión de la Calidad y fueron aprobados por la alta dirección.

El presente artículo tiene como objetivo discutir los resultados obtenidos con la gestión de riesgos en el CECMED, en el periodo 2018 al 2020, a través de objetivos específicos:

- Describir el sistema de gestión de riesgos del SGC desde sus inicios.
- Presentar el comportamiento de los riesgos y oportunidades.
- Proponer mejoras al sistema de gestión de riesgos.

MÉTODOS

Se realizó una investigación descriptiva del SGC en el periodo 2018 al 2020. Se empleó el método de revisión documental de los registros del SGC (informes de mejora de procesos, fichas de procesos, informes de evaluación de procesos, plan de riesgos y oportunidades), y la elaboración de diagramas para la descripción de actividades y gráficos de tendencia para el análisis de la información y comparación de datos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización del sistema de gestión de riesgos

La gestión de riesgos del SGC en el CECMED se comporta como un ciclo de mejora⁽¹⁴⁾ (según Scherkenbach) (Fig. 1):

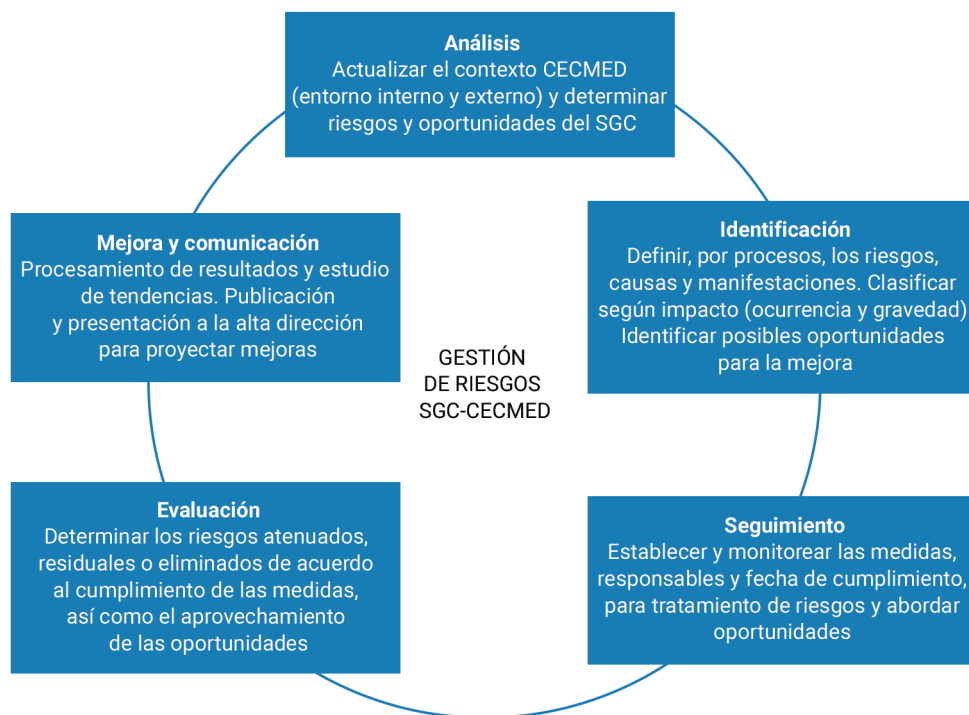


Fig. 1 - Esquema del sistema de gestión de riesgos del CECMED.

Es un proceso cíclico de análisis, identificación, seguimiento, evaluación, mejora y comunicación que, conducido por el Área de Gestión de la Calidad, involucra a responsables de procesos, jefes de áreas y especialistas.

Se inicia con el análisis del contexto del CECMED (entorno interno y externo) a principio de cada año y continúa con la identificación de los riesgos que deben considerarse por su incidencia sobre las salidas y las oportunidades que pueden abordarse para alcanzar los objetivos que se definan. Posteriormente se analizan los riesgos en los diferentes procesos del SGC, con base a los ya identificados. Esto involucra el estudio de las manifestaciones negativas que pueden derivarse, las causas que originan el riesgo, las acciones, responsables y fecha de cumplimiento que pueden incidir sobre este a fin de eliminarlo o mitigarlo. Teniendo en cuenta la relación entre la gravedad con que afectan y la frecuencia con la que ocurren, se define su clasificación como críticos (de muy alto riesgo, nivel I), moderados (alto riesgo, nivel II) o aceptables (muy bajo riesgo, nivel III), y son necesarias acciones sobre los riesgos de nivel I y II. Paralelamente, cada año se abordan las oportunidades que puedan proporcionar adaptación al entorno y mejoras en el desempeño de los procesos.

Se monitorea semestralmente el cumplimiento de las acciones (medidas) para los riesgos y anualmente para las oportunidades, por los responsables de procesos y la Sección de Gestión de la Calidad. Al finalizar cada año se evalúan los riesgos en base al cumplimiento de las medidas

(total, parcial, no cumplida) y de ahí se determina cuáles han sido atenuados o no (riesgo residual) y además cuáles pasan a ser aceptables o eliminados.

Los resultados de esta evaluación son presentados a la alta dirección para el análisis y discusión y respaldan un criterio de la capacidad de prevención del SGC, que se incluye cada año en la revisión por la dirección.

Resultados de la gestión de riesgos del Sistema de Gestión de la Calidad

En la figura 2 se representa el comportamiento cronológico de la gestión de riesgos del SGC en el CECMED, desde su implementación en el 2018.



Fig. 2 - Comportamiento de la gestión de riesgos del 2018 al 2020.

En el año 2018 quedó definido el marco de trabajo para la gestión de riesgos y se presentaron como primeros pasos la capacitación del personal y la búsqueda de información vinculada a la temática, nacional e internacional, incluyendo los documentos internos vinculados a la prevención y gestión de riesgos en las diferentes actividades del CECMED. Se identificaron los riesgos por procesos y durante el transcurso del año se realizó el seguimiento de las acciones identificadas.

Un elemento que caracterizó este primer año fue la creación del Grupo de riesgos, integrado por representantes de diferentes tipos de procesos (de realización, estratégico y de apoyo), que tuvo su papel en el establecimiento del marco de trabajo y el análisis de los riesgos generales y por procesos. También en ese año se actualizó la documentación vinculada con la gestión de riesgos (una instructiva y tres registros).

Entre los meses de febrero y marzo del 2019 por primera vez se realizó la evaluación de los riesgos correspondientes al 2018 y los resultados obtenidos junto con el contexto del CECMED fueron utilizados para definir los riesgos del 2019. Al igual que en el 2018, se continuaron las sesiones con el grupo de gestión de riesgos y se realizó el seguimiento de las acciones para el tratamiento de riesgos, incorporándose además el análisis de las oportunidades.

Para el 2020, después de dos años de experiencias, se mantuvo el procedimiento para la evaluación de los riesgos del año que concluyó, la identificación de riesgos y oportunidades en el nuevo contexto y el seguimiento de acciones, tanto para el tratamiento de riesgos como para abordar las oportunidades.

En la tabla 1 se muestra un resumen del número de riesgos identificados cada año, su clasificación y el número de acciones propuestas para su tratamiento.

Tabla 1 - Resumen de riesgos, clasificación y acciones para su tratamiento. CECMED, 2018-2020

Total de riesgos	Año		
	2018	2019	2020
	160	158	157
Riesgos nivel I	43	30	21
Riesgos nivel II	59	58	62
Riesgos nivel III	58	70	74
Acciones	292	254	221

Se puede percibir que, aunque el total de riesgos identificados cada año es similar, la clasificación de estos (expresada en niveles I, II y III) difiere, lo que expresa un cambio en el impacto de estos riesgos, dado por la severidad y frecuencia con que ocurren. Del 2018 al 2020 se presentó una disminución de los riesgos de nivel I (mayor impacto) y un incremento de los riesgos de nivel III (menor impacto). Esto responde, en parte, porque son atenuados con las acciones ejecutadas y también por la precisión adquirida en la definición del contexto en el tiempo.

Se realizó un estudio con el cumplimiento de las acciones para el tratamiento de los riesgos, durante el mismo periodo. Los resultados se muestran en el gráfico de la figura 3, donde se observa que, durante los tres años el mayor porcentaje estuvo representado por las acciones que se cumplen y el menor porcentaje las que no se cumplen. El 2019 se caracterizó por un mayor porcentaje de cumplimiento de las acciones (medidas) propuestas, mientras que el 2020 por un mayor porcentaje de no cumplimiento, aunque no con una diferencia marcada. Esto se debió a que algunas de las acciones por cumplir eran responsabilidad de áreas no inherentes a los procesos, otras dependían de recursos ajenos a la gestión del proceso, y en algunas no se logró la sistematicidad en el seguimiento de las acciones.

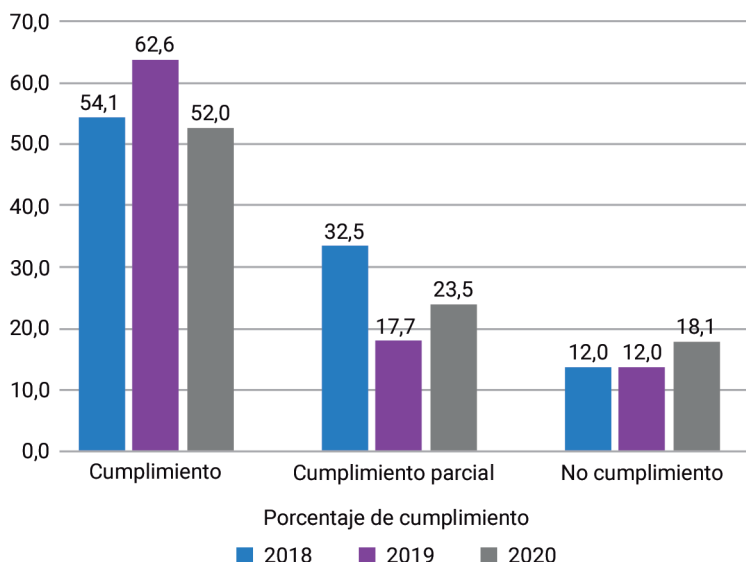


Fig. 3 -Cumplimiento de las acciones para tratamiento de riesgos, en porcentaje. CECMED, 2018-2020.

Observando los resultados de la evaluación de los riesgos al finalizar cada año, se destaca que cada año el porcentaje de riesgos aceptables fue moderadamente ascendiendo, se incrementaron los atenuados y disminuyeron los no atenuados, lo que denota como favorable la gestión de riesgos establecida (Fig. 4).

Es notable que el número de riesgos no atenuados fue mayor en el 2019, lo que contrasta con la cifra de mayor número de acciones cumplidas como se aprecia en la figura 3, pero esto responde a que no todas las acciones incidieron sobre el riesgo y esta fue considerada una debilidad en ese año.

El porcentaje de riesgos evaluados de aceptable fue similar en los tres años, pero en el 2020 se obtuvo el mayor porcentaje de atenuados y aceptables, lo que marcó como positivo ese año en la gestión de riesgos.

Una problemática que se presentó durante los tres años de este estudio fue el número de riesgos generales en todos los procesos y la discordancia entre las acciones cumplidas, el número de riesgos residuales y la manifestación del riesgo en sí. Esto se debió a la subjetividad en los análisis de riesgos residuales y no residuales y, asimismo, a la eficacia de las acciones identificadas. Además, los riesgos residuales atenuados se consideraban aceptables o eliminados, lo que pudo incidir en el resultado final, donde el porcentaje de riesgos eliminados para los tres años que se analizan es casi nulo, otra debilidad identificada durante la gestión de riesgos.

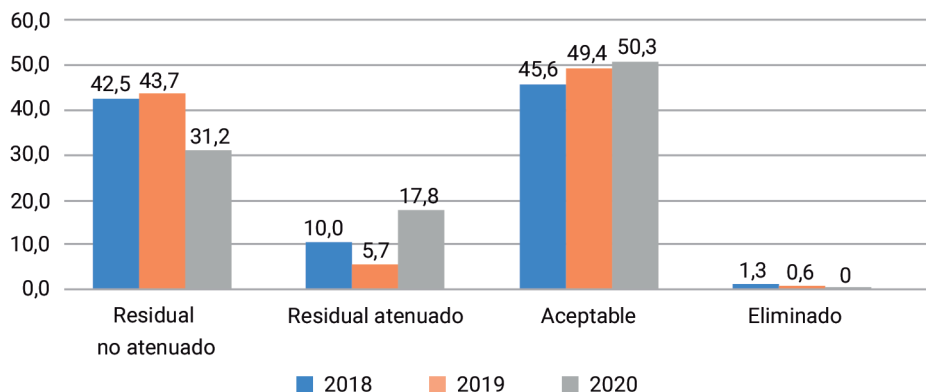


Fig. 4 - Resultados de evaluación de riesgos, en porcentaje. CECMED, 2018-2020.

Las oportunidades comenzaron a identificarse en el 2019 como se refiere con anterioridad igualmente por procesos y con una vigencia de dos años. De un total de 55 oportunidades y 109 acciones correspondientes a realizar en esa etapa se cumplió un 71,5 %. Concluyendo el año 2020, aunque el cumplimiento se consideró aceptable se reconoció que la frecuencia de actualización de las oportunidades no era procedente y debían ser revisadas de conjunto con los riesgos, al definirse el contexto, anualmente. Asimismo, se concluyó que algunas oportunidades eran muy generales, no aplicables a todos los procesos y varias de las acciones se correspondían a mejoras ya identificadas, no derivadas del entorno existente.

A inicios del año 2021, luego de tres años de experiencia y en base a los resultados obtenidos, se decidió trabajar en las mejoras posibles a fin de consolidar y optimizar la gestión de riesgos. La tabla 2 muestra de forma sintetizada la propuesta, la cual se tuvo en cuenta para la actualización del marco de trabajo para la gestión de riesgos en el 2021.

Tabla 2 - Mejoras propuestas a la gestión de riesgos en base a los resultados del periodo. CECMED, 2018-2020

Aspectos a mejorar	Mejora propuesta
Objetividad de los riesgos y oportunidades identificados	Revisar riesgos y definir solo los que responden a eventos no esperados y en mayor correspondencia con el contexto Personalizar/individualizar los riesgos y oportunidades de acuerdo con el estado del proceso (causas)
Participación del personal en la identificación de riesgos, oportunidades y acciones	Involucrar en el análisis de riesgos no solo a responsables de procesos y jefes de áreas, sino a especialistas Promover el análisis de riesgos en las áreas durante el año

Tabla 2 (continuación)

Aspectos a mejorar	Mejora propuesta
Identificación y seguimiento de acciones	No proponer acciones que respondan a actividades previstas o de mejora
	Insistir en la propuesta de acciones que incidan directo sobre el riesgo
	Incrementar sistematicidad de seguimiento de acciones en las áreas Realizar seguimiento de acciones en auditorías internas
Tratamiento y evaluación de riesgos	Simplificar la categoría de riesgos como resultado de su tratamiento
	Revisar el concepto de riesgos “eliminados” y “aceptables”

CONCLUSIONES

La gestión de riesgos en el CECMED, desde su implementación en el 2018, se comporta de acuerdo con un ciclo de mejora continua que involucra a la Sección de Gestión de la Calidad como principal gestor, a jefes y especialistas de todas las áreas. Los resultados durante el periodo de estudio (2018 al 2020) acerca del comportamiento de la gestión de riesgos en el CECMED dan a conocer de forma general los riesgos y oportunidades identificados, el cumplimiento de las acciones vinculadas a estos, así como el resultado de su eficacia en el tratamiento de los riesgos.

Con el estudio, además, se consiguió identificar los puntos débiles y la correspondiente propuesta de mejoras, que servirán de referencia a partir del año 2021, vinculadas a la participación del personal, los procedimientos para la identificación de riesgos y oportunidades, el seguimiento de acciones y el tratamiento de riesgos.

Agradecimientos

A los responsables de los procesos del SGC del CECMED y a los auditores externos del SGC por su contribución a la mejora del sistema de gestión de riesgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oficina Nacional de Normalización (ONN), Centro de Gestión y Desarrollo de la Calidad (CGDC). NC ISO 9000 Sistema de Gestión de la Calidad. Fundamentos y Vocabulario. ONN; 2015 [Acceso 12/09/2019]. Disponible en: <http://www.nconline.cubaindustria.cu:81/entrada.asp>
2. International Standard Organization (ISO). ISO 9001:2015 Quality management systems – Requirements. [Acceso 10/09/2019]. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/62085.html>
3. Sanson M. Sistemas de Gestión de la Calidad. Directrices para la aplicación de la norma ISO 9001:2015. Academia; 2017 [Acceso 01/11/2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/37862366/ISO_9002_2017_DIRECTRICES_PARA_LA_APLICACION_DE_LA_NORMA_ISO_9001_2015
4. Gómez JA. Guía para la aplicación de UNE-EN ISO 9001:2015. 2015. Madrid: AENOR; 2015.
5. Canals LM. Estudio comparativo de los modelos cubanos. Gestipolis. [Acceso 10/09/2019]. Disponible en: <https://www.gestipolis.com/estudio-comparativo-de-los-modelos-cubanos-de-sistemas-integrados-de-gestion/>

6. ISO Calidad 2000. Gestión del Riesgo (para la nueva ISO 9001:2015). ISO Calidad 2000; 2015 [Acceso 02/02/2017]. Disponible en: <https://isocalidad2000.com/2015/07/27/gestion-del-riesgo-para-la-nueva-iso-90012015/>
7. Calidad y Gestión. ISO 9001:2015. Enfoque basado en riesgos. Calidad y Gestión; 2015 [Acceso 02/02/2017]. Disponible en: <https://calidadgestion.wordpress.com/2015/08/10/iso-9001-2015-enfoque-basado-en-riesgos/>
8. Ortiz L. Enfoque a riesgos en el sector servicios. Revista AENOR. 2018 [Acceso 27/01/2021];333:38-41. Disponible en: <https://portal.aenormas.aenor.com/revista/pdf/ene18/14ene18.pdf>
9. Oficina Nacional de Normalización (ONN), Centro de Gestión y Desarrollo de la Calidad (CGDC). NC ISO 31000:2015. Gestión del riesgo. Principios y directrices. [Acceso 11/03/2020]. Disponible en: <http://www.nconline.cubaindustria.cu:81/entrada.asp>
10. Delgado AE, Pérez-Paradelo P. Nuevo marco de gestión de riesgos para las organizaciones. Revista AENOR. 2018 [Acceso 27/01/2020];333:38-41. Disponible en: <https://portal.aenormas.aenor.com/revista/pdf/ene18/38ene18.pdf>
11. World Health Organization. WHO Global Benchmarking Tool [Acceso 15/11/2019]. WHO GBT Essential medicines and health products. Disponible en: https://www.who.int/medicines/regulation/03_GBT_VL_RevVI.pdf
12. Roth L, Bemping D, Babigumira JB. Expanding global access to essential medicines: investment priorities for sustainably strengthening medical product regulatory systems. Globalization and Health. 2018 [Acceso 01/11/2021];14:102. Disponible en: <https://d-nb.info/1173947892/34>
13. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fifty-fourth report. WHO Guideline on the implementation of quality management systems for national regulatory authorities. Switzerland; 2020. WHO Technical Report Series 1025. Geneva: World Health Organization; 2020. p. 273-327.
14. Scherkenbach W. La ruta Deming. Hacia la mejora continua. España: Ediciones Díaz de Santos; 1994.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Gretel Frias Ferreiro <https://orcid.org/0000-0002-3566-3571>: Conceptualización, análisis formal, curación de datos, investigación, metodología, validación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

Ana Mayra Ysa Sánchez <https://orcid.org/0000-0002-5525-6156>: Conceptualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.
