

# **ANUARIO CIENTÍFICO**

## **2007**

*Suplemento especial del Boletín InfoCEDMED*

---

**Año 5**

**ISSN 1817-3152**

**CECMED**

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

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

### *Consejo Editorial*

#### **Presidente**

Dr.C. Rafael Pérez Cristiá	Director del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba
----------------------------	---

#### **Miembros**

Dr.C. Carlos Díaz Águila	Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana
--------------------------	---

Dra. Consuelo García Gea	Instituto de Farmacia "San Pablo", Barcelona, España
--------------------------	--

Dra. Irene Goncalves Goncalves	Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela
--------------------------------	---

Dra. Santa Deybis Orta Hernández	Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba
----------------------------------	--

Dra. Diadelys Rémirez Figueredo	Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba
---------------------------------	--

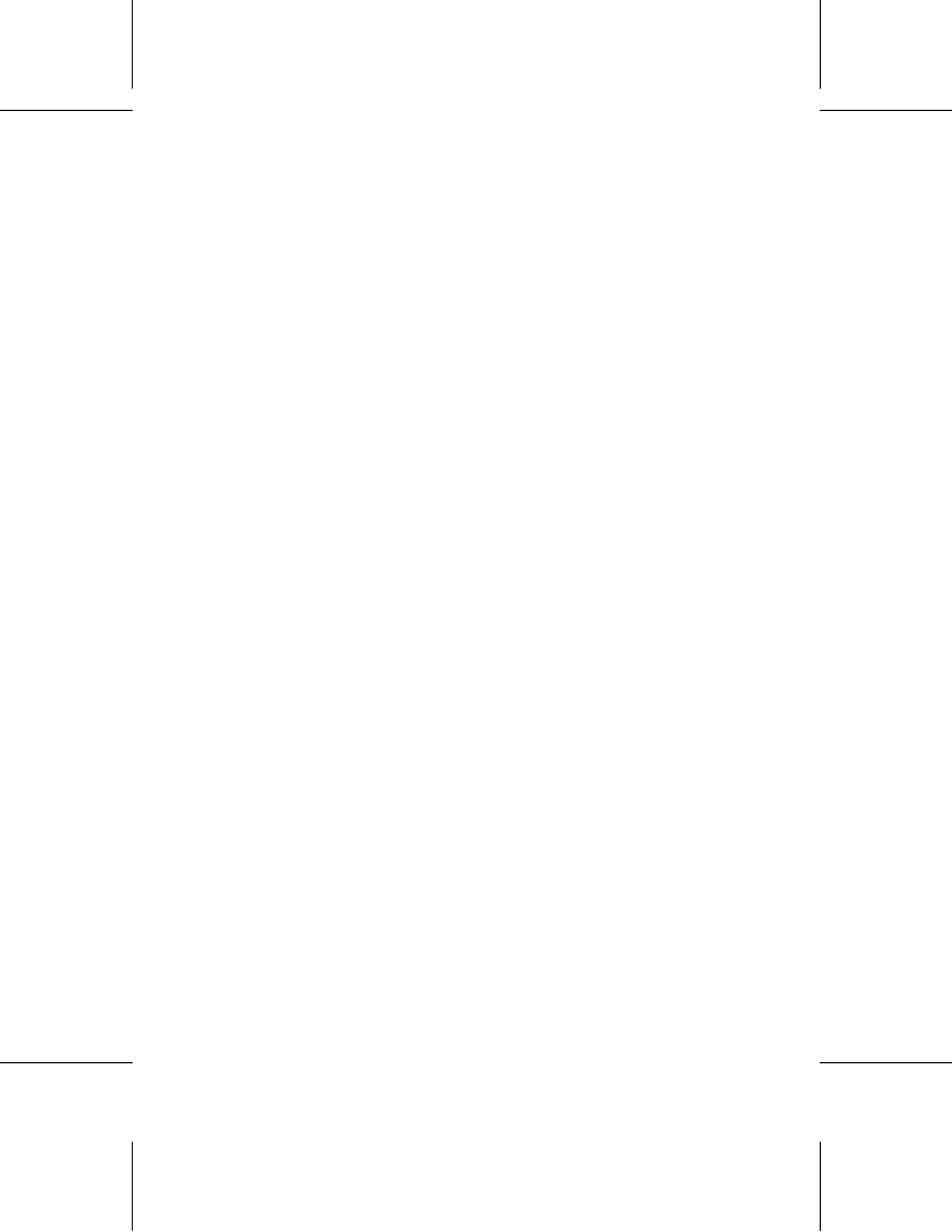
MSc. Arlene Rodríguez Silva	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba
-----------------------------	---

Dra. Isabel R. C. Rojas Gattorno	Centro Nacional de Biopreparados, Cuba
----------------------------------	--

Dr. Jesús Saiz Sánchez	Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba
------------------------	--

Dra.C. Celeste Aurora Sánchez González	Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba
--	--

Dra. Miriam Velásquez Navarro	Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela
-------------------------------	---

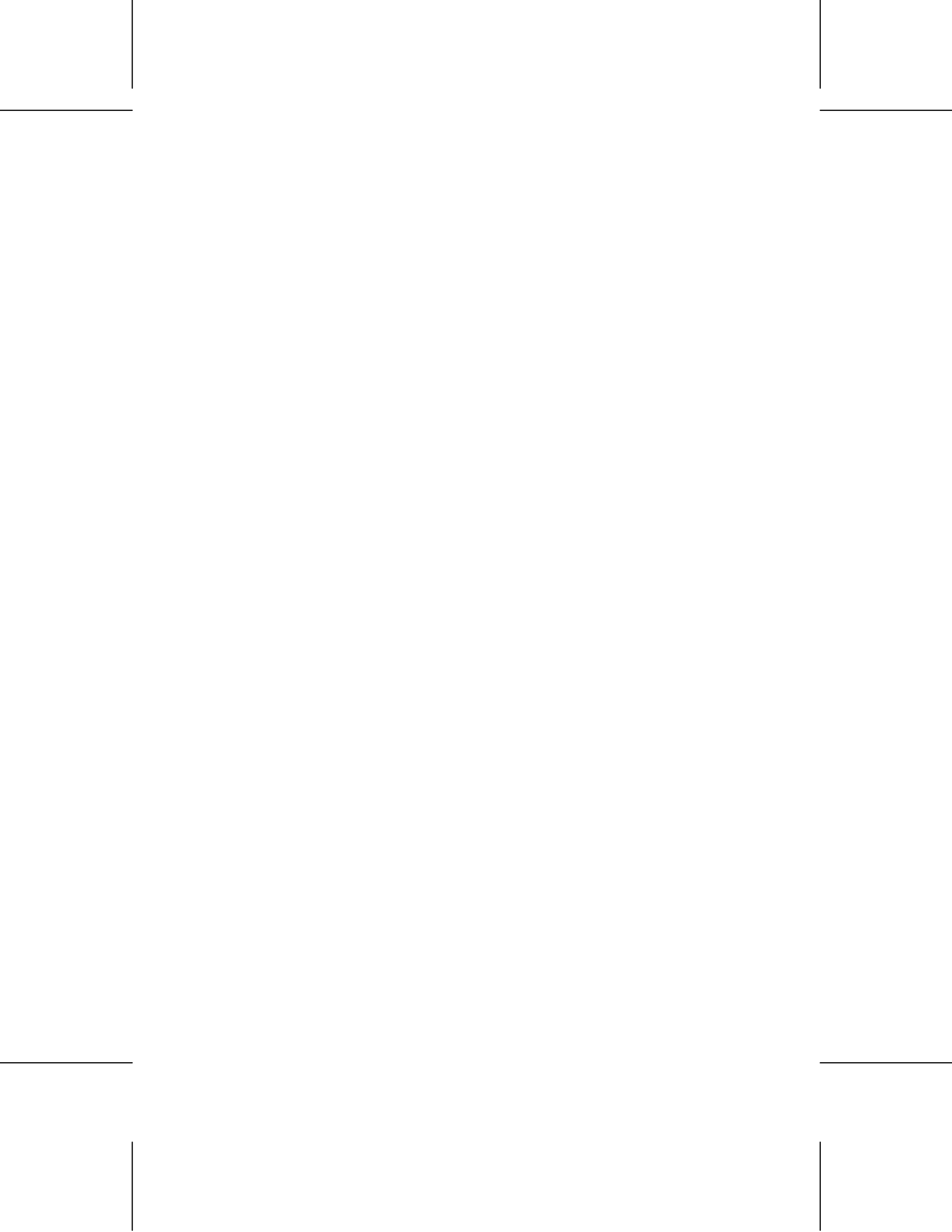


## Índice

<b>EDITORIAL</b>	7
<b>Reseñas</b>	9
<i>FORMULARIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS. CUBA 2003-2006</i>	9
<i>Dulce María Calvo Barbado, Miriam Cires Pujol, Ibis Delgado Martínez, Juan A. Furones Mourelle, José L. Domínguez Caballero, Luis E Salazar Domínguez, Gisela Jiménez López, María Aída Cruz Barrios, María Cristina Lara Bastanzuri, Julián Pérez Peña</i>	
<i>EXPERIENCIA DE CUBA CON EL EMPLEO DE INDICADORES Y LA EVALUACIÓN DE SU IMPLEMENTACIÓN EN EL DESEMPEÑO DE LAS AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS</i>	19
<i>Celeste Sánchez González, Rafael Pérez Cristiá, Rolando Domínguez Morales</i>	
<b>Investigación – Desarrollo</b>	29
<i>IMPACTO ECONÓMICO DE LAS MEDIDAS SANITARIAS DE SEGURIDAD EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD</i>	29
<i>Mireya Coimbra Reyes, Manuel Collazo Herrera, Grethel Ortega Larrea, Raúl Yañez Vega</i>	
<i>ESTABLECIMIENTO Y MEJORA CONTINUA DE UN SISTEMA DE CALIDAD PARA LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS</i>	34
<i>Maritza F. Díaz Gómez, Pastor D. Nicolás Gómez, César Mora Ivonnet, Magdalena Rodríguez Chávez, Tomás Moreira Hernández, Rosa Ibis Meneau Hernández, Yoenia C. Piña Eduardo, Vicente Curtiellas Piñol, Bárbara Acosta Reymundez, Magalis Gómez Regüeyeros, Bárbara de las Mercedes Manet Herrera, Clemente Córdova Capablanca, Dayana Gil Ibarra, Kendra García Madan, Yaima Sánchez Mustelier</i>	
<i>GENERALIZACIÓN DE LA BOLETA DE NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA DE FALLAS DE CALIDAD Y EFECTIVIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO</i>	46
<i>Raúl Yañez Vega, Grethel Ortega Larrea, Mireya Coimbra Reyes, Ivón Pauste Cedeño, Roberto Peraza Rodríguez</i>	
<i>CONTROL SANITARIO DEL MOVIMIENTO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS. EXPERIENCIAS EN DOS AÑOS DE APLICACIÓN</i>	54
<i>Lisette Pérez Ojeda, Rafael Pérez Cristiá</i>	

<i>BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO: ACTUALIZACIÓN Y HOMOLOGACIÓN CON NORMAS NACIONALES E INTERNACIONALES. IMPACTO DE SU APLICACIÓN</i>	62
<i>Liana Figueras Ferradás, Mario Landys Chovel Cuervo, María de los Angeles Ramos García, Juan Miguel Figue-roa Medina, Maidelín Blanco Rodríguez, Beatriz García Gutiérrez</i>	
<i>ESTRATEGIA DE EVALUACIÓN DE CRITERIOS DE INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA EN EL CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS DE PRODUCCIÓN NACIONAL EN CUBA</i>	75
<i>Celeste Aurora Sánchez González, Graciela Pérez Ramos</i>	
<i>IMPLEMENTACIÓN DE LA REGULACIÓN DE MODIFICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS</i>	84
<i>Judith D. Cartaya López, S. Deybis Orta Hernández, Lidice Fernández Gutierrez, Dayanira Ortega Larrea</i>	
<b><i>Trabajo Experimental</i></b>	93
<i>DESARROLLO DE UN SISTEMA DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN DE MICOPLASMAS EN CULTIVOS CELULARES, SUEROS Y PRODUCTOS BIOFARMACEÚTICOS</i>	93
<i>Evelyn Lobo Rivero, Yenney Hernández Reyes, Yoesley Lozada Villafranca, Armando Vega Redondo, Siomara Martínez Marrero</i>	
<i>ESTANDARIZACIÓN DEL ENSAYO DE LÍMITE MICROBIANO PARA EL GEL DE HIDRÓXIDO DE ALUMINIO</i>	110
<i>Raisi Morales Valdés, Adamelis Avilés Boza</i>	
<i>MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DETERMINAR CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO ASCÓRBICO EN TABLETAS DE VITAMINA C DE 500 mg</i>	118
<i>Liana Figueras Ferradás, Alina Mesa Álvarez, Katia Borrego Morales</i>	
<i>VALIDACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DEL ENSAYO DE DOT-BLOT PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS SEROVARES PRESENTES EN LA VACUNA VAXSPIRAL® EN EL LABORATORIO NACIONAL DE CONTROL DE LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS</i>	133
<i>Ana Lara Sterling</i>	

<i><b>Tesis de grado</b></i>	141
<i>IMPLEMENTACIÓN DE LA MEJORA EN LOS SERVICIOS DE LA AUTORIDAD REGULADORA DE MEDICAMENTOS (CECMED)</i>	141
<i>Gretel Frias Ferreiro, Ana Mayra Ysa Sánchez</i>	
<i>REQUISITOS PARA LA EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOS- TICADORES QUE SE UTILIZAN EN LOS LABORATORIOS CLÍNICOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD</i>	158
<i>Liena Nuñez Nuñez, Manuel Morejón Campa</i>	
<i><b>Informativas</b></i>	167
<i>ACTIVIDAD ACADÉMICA</i>	167
<i>¿CÓMO PUBLICAR?</i>	176





### *Editorial*

Presentamos a continuación la quinta edición del Anuario Científico, órgano oficial del Consejo Científico del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos de la República de Cuba. El Anuario es una contribución a la divulgación de los resultados científico – técnicos obtenidos en el cumplimiento de la misión del Centro; es una publicación periódica, que comienza a ser reconocida por el nivel de desempeño, eficiencia y transparencia que ha ido logrando.

Como ya es costumbre, esta edición en su contenido mantiene la misma estructura para los diferentes tipos de trabajos a incluir, tal como refleja su índice, o sea, reseñas relativas a reglamentación farmacéutica, trabajos de investigación y desarrollo, el resultado de trabajos experimentales y los resúmenes de tesis para optar por grados científicos, entre otros temas. En los últimos cinco años el Centro ha ido obteniendo resultados satisfactorios en las inspecciones recibidas de la Organización Mundial de la Salud OMS, es reconocida su labor en el perfeccionamiento del cumplimiento de las seis funciones básicas, de su base reguladora y en el permanente intercambio con la Industria Biofarmacéutica y Biotecnológica cubana.

Hemos logrado también avances significativos en el sistema de gestión del CECMED como Autoridad Nacional Reguladora mediante la evaluación del desempeño institucional y la competencia profesional con el empleo de indicadores, exteriorizando su trabajo mediante una mayor promoción y divulgación de sus actividades reguladoras.

Especial significación tiene en sus metas actuales de trabajo hacer nuestra la necesidad de cumplir la misión asignada para lograr la visión que nos hemos trazado, teniendo presente en el pensar, sentir y actuar de la labor diaria, que la calidad solo se logra si la gestionamos como sistema, si garantizamos el cumplimiento de los documentos rectores de la actividad y la obtención de los requisitos que hemos establecido para el servicio que ofertamos.

Es por ello que hemos implementado en el Centro con vistas a su certificación un Sistema de Gestión de Calidad por Normas NC ISO 9001 – 2001 con el objetivo supremo de dirigir y controlar nuestra labor con respecto a la calidad, demostrar la capacidad para ofrecer de forma consistente los servicios que prestamos, propiciando que estos satisfagan de forma armónica los requisitos de nuestros clientes y las reglamentaciones aplicables para estos y evidenciar una mayor confianza y credibilidad.

Es en este contexto que queremos dar a conocer también por esta vía la misión, la visión y la política de calidad que ha definido el Consejo de Dirección para el Centro.

*Misión: Garantizar la protección de la salud pública asegurando, mediante un sistema de regulación y control sanitario, que los medicamentos y diagnosticadores disponibles para el uso humano, ya sean importados o de fabricación nacional, tengan la seguridad, eficacia y calidad requeridas.*

*Visión: Consolidarnos como una Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos y Diagnosticadores, reconocida nacionalmente y por sus homólogos internacionales, que trabaja para el cumplimiento de su misión con eficiencia y transparencia.*

Política de Calidad: *Es compromiso del CECMED proteger la salud de nuestro pueblo cumpliendo sus funciones con rigor científico y ética profesional, garantizando la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos, mediante un servicio eficaz, transparente y oportuno sobre la base de la mejora continua y la implementación de un Sistema de Gestión de la Calidad con vistas a lograr la satisfacción de los clientes y otras partes interesadas.*

No debemos concluir sin expresar el interés de que este número contribuya, no sólo al desarrollo de la comunicación científica, sino que con vuestra cooperación crítica podamos materializar en próximas ediciones el propósito de alcanzar el compromiso expuesto y hacer realidad el reto de elevar a planos superiores el desempeño de nuestra autoridad con el máximo rigor científico técnico.

Aprovechamos la ocasión para invitar a profesionales nacionales y de otras instituciones y países a colaborar en este camino aportando sus experiencias en la próxima edición, mediante la presentación de trabajos de acuerdo a las indicaciones del epígrafe “Cómo publicar” en este órgano.

*Consejo Editorial*

## Reseñas

---

### FORMULARIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS. CUBA 2003-2006

Dulce María Calvo Barbado, Miriam Cires Pujol, Ibis Delgado Martínez, Juan A. Furones Mourelle, José L. Domínguez Caballero, Luis E Salazar Domínguez, Giset Jiménez López, María Aída Cruz Barrios, Ma. Cristina Lara Bastanzuri, Julián Pérez Peña

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, Calle 44 # 502, Playa, Ciudad de La Habana

#### Resumen

La información sobre medicamentos, en particular los formularios, pretende mejorar el estado de salud de una población mediante la selección adecuada de medicamentos en la perspectiva de desplazar la relación riesgo beneficio hacia la parte más favorable. Después de 16 años de la última reimpresión del formulario nacional, editado inicialmente bajo el nombre de Guía Terapéutica, la dirección del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología coordinó la realización de una nueva edición de este documento, la cual fue publicada en el 2003 con un total de 83 400 ejemplares y que constó de una reimpresión en el año 2004. Con el propósito de actualizar la publicación por la incorporación de nuevos fármacos al Cuadro Básico de Medicamentos, el perfeccionamiento y la inclusión de nuevos temas de interés, se realiza una segunda edición en el 2006, de 100 000 ejemplares. El Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba, constituye un elemento esencial en la formación continuada de profesionales y en especial, en la formación de posgraduados, ya que la prescripción inadecuada, innecesaria, excesiva o insuficiente puede tener consecuencias clínicas desfavorables, aumento de incidencia de efectos indeseables y un incremento del gasto sanitario; por tanto este trabajo, junto con su medida de intervención realizada, debe traducirse en un uso adecuado de los medicamentos y una mejoría en la asistencia sanitaria.

**Palabras Claves:** formularios, medicamentos.

#### Introducción

La selección de medicamentos es una herramienta imprescindible para mejorar la calidad de la farmacoterapia y controlar el

costo de la misma. Constituye un proceso dinámico e interdisciplinario [1].

En Cuba se viene diseñando cada año el Cuadro Básico de Medicamentos del país (CBM) basado en el estado de salud de la población, las características y nivel de sus servicios sanitarios y la existencia de productos farmacéuticos de eficacia y efectividad demostradas, seguridad conocida y costo aceptable. Pero no es suficiente con restringir la disponibilidad de medicamentos a utilizar para garantizar una correcta prescripción facultativa [2]. A menudo el médico se enfrenta a la decisión de elegir entre una amplia gama de posibilidades terapéuticas y esto requiere de conocimientos sólidos para evaluar la mejor relación beneficio/riesgo/costo para cada caso, por lo que deben diseñarse estrategias que permitan el acceso a la información científica como uno de los requisitos indispensables para lograr una correcta prescripción [3].

En este sentido los formularios de medicamentos constituyen una valiosa herramienta para la formación correcta y actualizada del prescriptor, por lo que disponer de él constituye prácticamente una obligación por parte de las autoridades sanitarias del país, región, nivel de salud e incluso de cada institución hospitalaria [4].

Un formulario de medicamentos es un documento que contiene una relación limitada de medicamentos recomendados para la prescripción, en un ámbito determinado, seleccionada a partir de la oferta farmacéutica en función de unos criterios previamente establecidos, con la participación y el consenso de los profesionales a los que va destinado [5]. Éste establece las bases teóricas para orientar a los médicos, en la elección del medicamento más seguro, efectivo y eficiente para el tratamiento de un problema particular en un paciente determinado.

Entre los objetivos que persigue un formulario se encuentran:

1. Facilitar al médico la elección crítica de los medicamentos al proporcionar una información objetiva y contrastada sobre los mismos y que se puede consultar rápidamente.
2. Mejorar el perfil de prescripción farmacológica, a través de una selección racional de los medicamentos.
3. Impulsar la formación continuada, tanto en la fase de elaboración como en la de consulta [6, 7].

El último formulario nacional se editó en Cuba con el nombre de Guía Terapéutica, por la editorial Orbe, en 1981. Fueron publicadas 2 reimpresiones posteriores en 1983 y 1987. La Ley No. 41 de la Salud Pública de la República de Cuba hace referencia a la existencia de un Formulario Nacional de Medicamentos, donde se registran los productos farmacéuticos que se utilizan para la atención a la salud del pueblo, dentro del Sistema Nacional de Salud, por lo que desde esa fecha los medicamentos de nueva aparición, así como los cambios y orientaciones en lo concerniente a prescripción de medicamentos se daban a

conocer a través de hojas informativas y boletines, no se disponía de un material que recogiera información actualizada, completa, confiable y de fácil acceso sobre los medicamentos del cuadro básico. En el 2003, se elaboró el Formulario Nacional de Medicamentos por el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF); su reimpresión se realiza en el 2004 y la segunda edición en el 2006, debido a que este tipo de publicación requiere de una evaluación y revisión periódica, sobre la base de las nuevas inclusiones y exclusiones de medicamentos, cambios en la política y procedimientos de trabajo.

### Materiales y Métodos

En julio de 2002, la dirección del CDF asumió la tarea de coordinar la realización de una nueva edición del formulario. El siguiente paso fue definir el guión metodológico que serviría de base para el diseño posterior del formulario. Por la complejidad del trabajo a realizar, y teniendo en cuenta el plan calendario tan reducido del que se disponía para concluir la publicación, se decidió convocar a prescriptores y a miembros de la Red de Farmacoepidemiología para participar en la redacción del texto. Se conformó el grupo de redactores y se distribuyeron los capítulos.

Por las características del formulario, se tomó como base la lista de medicamentos esenciales de la OMS, partiendo de la clasificación en grupos farmacológicos. De esta forma se fue redactando la plantilla final del formulario en soporte electrónico para facilitar el proceso editorial. Entre noviembre y diciembre de 2002, se realizó la revisión de un primer esbozo de formulario. La edición del texto fue asumida por la editorial de Ciencias Médicas. Durante las dos últimas semanas de diciembre de

2002, el comité editor y el equipo designado por la editorial conciliaron la versión final del texto. En la preparación del formulario no existe un formato único por lo que en la nueva edición se trató de lograr un texto visualmente agradable y fácil de leer, editado en tamaño bolsillo para facilitar su consulta. Se diferenciaron las secciones usando colores diferentes (tonos grises y negros), y por la magnitud de la edición se procuró un sistema de edición económico.

Se decidió denominar este texto: Formulario Nacional de Medicamentos Cuba – 2003. La impresión del formulario fue planificada para febrero de 2003, por la empresa gráfica de Villa Clara. La primera edición constó de un total de 83 400 ejemplares.

Después de culminada esta primera etapa se realizó una intervención donde los profesionales de la Red de Farmacoepidemiología fueron a las diferentes áreas de atención primaria y hospitales de cada provincia en todo el país para brindar la información al respecto y otorgar los formularios.

La segunda reimpresión que se realizó en 2004 fue de 5000 ejemplares y de una distribución limitada. La nueva edición, publicada en el 2006, constó de 100 000 ejemplares, esta última con algunas variaciones en el texto y la metodología de trabajo.

En este trabajo se estudiaron las siguientes variables: número de páginas, número de principios activos, número de presentaciones farmacéuticas, composición del colectivo de autores, número de grupos farmacológicos, información incluida en la monografía de cada medicamento, anexos, fuentes bibliográficas empleadas.

## Resultados y Discusión

La primera edición del año 2003 contó de 604 páginas, mientras la del 2006 tuvo un total de 554 y hubo un aumento en los principios activos y las presentaciones farmacéuticas. La inclusión de nuevos fármacos en el CBM, justifica el aumento de presentaciones y principios en el libro. Estas nuevas incorporaciones se deben al análisis en el seno de la Comisión Nacional del Formulario de la necesidad de considerar nuevos productos. Fue necesario incluir nuevos grupos y subgrupos farmacológicos, en correspondencia con las nuevas adiciones, véase la Tabla 1. A pesar del incremento en fármacos, el número de páginas se redujo por la mayor uniformidad del contenido, elemento este que se logró debido a que en esta nueva edición del 2006, la metodología de trabajo se perfeccionó con reuniones periódicas del colectivo de autores y, posteriormente, del comité editorial.

En ambas versiones 2003 y 2006, se describieron las siguientes informaciones de los fármacos: relación de los medicamentos por nombre genérico y correspondientes presentaciones incluidas en el cuadro básico del país; indicaciones, contraindicaciones, precauciones, reacciones adversas, interacciones, posología, tratamiento de la sobredosis y efectos adversos graves.

En esta nueva edición se añadió el acápite de información básica al paciente, al considerarse que era necesario enfatizar aquella información más relevante y que no debe ser olvidada por el profesional al dar instrucciones sobre el medicamento, aún cuando todo lo relativo a posibles efectos adversos, dosificación, es también información dirigida al consumidor del producto. Otra distinción de la edición del 2006,

es que en lo correspondiente a precauciones se clasificaron todos los fármacos según el riesgo para el embarazo y la lactancia, aspecto esbozado en la pasada edición, que no resultó uniforme para todos los fármacos; en ésta se trató de usar una nomenclatura similar por todos los autores a partir de la clasificación de riesgo de la FDA para el embarazo y la de la UNICEF-OMS para la lactancia.

En lo referente a la composición de autores (Tabla 2), en la última edición se incluyeron otros tipos de especialistas, los cuales aportaron su experiencia en campos tan controvertidos como la oncología, nefrología, oftalmología, por citar algunos; esto enriqueció la información disponible en estos grupos de medicamentos.

La edición 2006 incluyó en la presentación los medicamentos que han sido retirados y los que se han adicionado en el CBM. En el Programa Nacional de Medicamentos se profundizó en la metodología y confección del CBM, aspecto éste importante que debe conocer todo prescriptor.

Como anexos presentes en el texto están la lista de medicamentos del cuadro básico, clasificados como estupefacientes que requieren control especial, además de la resolución sobre las sustancias con efectos similares a drogas estupefacientes y psicotrópicas de control nacional No. 335; el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI); el Sistema Cubano de Farmacovigilancia; las abreviaturas empleadas; el glosario de términos; las referencias bibliográficas y el índice general alfabético de principios activos (véanse las Tabla 3 y 4).

La bibliografía empleada en ambas ediciones fue muy similar, utilizándose aquellas con información contrastada y válida. Las versiones actualizadas de la Farmacopea británica y el Formulario nacional británi-

co, conjuntamente con el Physicians desk reference fueron los libros de consulta fundamentales de la edición actual. Se hizo uso de sitios y documentos relacionados con el tema de la lactancia y el embarazo para lograr una completa clasificación en cuanto a riesgo de los fármacos disponibles en el CBM, según estos parámetros.

Como parte del esfuerzo realizado en el 2003 con la producción de esta publicación se incluyó un proceder de diseminación que también hizo distinguible este formulario. Habitualmente se considera que las guías, los formularios u otras publicaciones son ineficaces si sólo son distribuidos a los prescriptores sin una campaña o programa educativo y sin una actividad de seguimiento, sobre todo si los profesionales no se han visto involucrados en la producción de los mismos [8]. Lo antes dicho se tuvo en cuenta para el proceso de distribución del formulario, y la disposición final del Ministerio de Salud Pública fue de organizar una estrategia de entrega personalizada, acompañada de una intervención educativa participando en la entrega del libro en todos los territorios representantes del colectivo de redactores, de conjunto con la dirección de salud de los municipios y las provincias y de esta forma se logró que el texto llegara a todos los médicos, estomatólogos y farmacéuticos del país. Este instrumento en manos de los profesionales de la salud ha sido de valiosa utilidad, según un estudio preliminar realizado en el Municipio Plaza de la Revolución, con 65 médicos participantes, que refirieron el 91% encontrar útil el disponer del Formulario, alrededor de un 72% consideró la información contenida en él novedosa y cerca del 75% refirió tener elevada aceptación del mismo.

## Conclusiones

La presente edición posee una calidad superior e información más completa, por lo que debe ser un instrumento de valor en su uso por el personal del Sistema Nacional de Salud.

## Referencias Bibliográficas

- [1] Sociedad Española de Farmacología Hospitalaria, Recomendaciones de la SEFH para la edición de formularios o guías farmacoterapéuticas. Disponible en:  
<http://www.sefh.es/normas/norma5.pdf>
- [2] Instituto Nacional de la Salud. Guías Farmacoterapéuticas en Atención Primaria, Madrid 2001. Disponible en:  
<http://www.msc.es/insalud/docpub/internet/guias.pdf>
- [3] Couper M, Mehta D. Formulario Modelo de la OMS, 2004. Disponible en:  
<http://mednet3.who.int/EMLib/wmf/Spanish/pdf/Contenidos04.pdf>
- [4] Armijo JA. Información sobre medicamentos. En: Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. Barcelona: Mason, 1999 p. 185-78. Disponible en:  
<http://www.cdf.sld.cu/cim.htm>
- [5] Centri di Informazione dell'Istituto Mario Negri. Informazione ed educazione scientifica: l'accessibilità alla conoscenza disponibile Ricerca & Pratica, 47 Ottobre 1992.
- [6] Colectivo de autores Prescripción racional de fármacos. Índice de especialidades farmacéuticas. 1ra edición. España
- [7] ~~Corrección Antigua~~ ~~Corrección Antigua~~ 1995. Evaluación del nivel de aceptación del Formulario Nacional de Medicamentos en los médicos del municipio Plaza de la Revolución. Tesis de terminación de Diplomado en Farmacoepidemiología, 2005.
- [8] Silva L, Delgado I, Cires M. Boletines, formularios y guías para la práctica clínica en la promoción de la prescripción adecuada de los medicamentos. Rev Cub. Farmacia, 2002; 36(2), 213.

**Tabla 1. Cuadro comparativo de las dos últimas ediciones del Formulario Nacional de Medicamentos según composición de diferentes variables.**

Variables	Formulario 2003	Formulario 2006
Número de páginas	604	554
Número de principios activos	515	555
Número de presentaciones farmacéuticas	766	829
Número de grupos farmacológicos	27	28

**Tabla 2. Cuadro comparativo de las dos últimas ediciones del Formulario Nacional de Medicamentos según composición del colectivo de autores.**

Numero de especialidades por autores	Formulario 2003	Formulario 2006
Farmacología	8	11
Lic. en farmacia	3	2
Medicina General Integral	9	7
Medicina Interna	3	3
Nefrología	0	1
Oncología	0	1
Cirugía	1	1
Administración de Salud	1	1
Estomatología / bioestadística	1	1
Enfermería	1	0
Ing. Industrial	1	1
Pediatría	1	0
Oftalmología	0	1
Total	29	30



**Tabla 3. Cuadro comparativo de las dos últimas ediciones del Formulario Nacional de Medicamentos según composición de anexos.**

Introducción y anexos	Formulario 2003	Formulario 2006
Programa Nacional de Medicamentos	Si	Si
Medicamentos del Cuadro Básicos clasificados como estupefacientes	Si	Si
Resolución ministerial No. 335	No	Si
Programa Nacional de Inmunización	Si	Si*
Sistema Cubano de Farmacovigilancia y modelo de notificación espontánea	Si	Si
Abreviaturas empleadas	Si	Si
Glosario de términos	Si	Si
Uso de medicamentos en insuficiencia renal	No	Si
Bibliografía	Si	Si
Índice alfabético	Si	Si

\* Modificado por las nuevas incorporaciones al PNI.

**Tabla 4. Contenido de la Edición 2006 del Formulario Nacional de Medicamentos.**

---

Introducción / 1	
Programa Nacional de Medicamentos / 2	
Aspectos que deben ser considerados cuando se instruye, informa y advierte al paciente / 7	
1. Anestésicos / 9	
Anestésicos generales	
Anestésicos locales	
Coadyuvantes de la anestesia, medicación preoperatoria y sedación para procedimientos de corto tiempo	
2. Analgésicos, antipiréticos, aines, antigotosos y agentes modificadores de la enfermedad con trastornos reumatoideos / 25	
Analgésicos no opioides	
Analgésicos opioides	
Antigotosos	
Agentes modificadores de los trastornos reumatoideos	
3. Antialérgicos / 47	
4. Antídotos y otras sustancias usadas en envenenamientos / 51	
No específicos	
Específicos	
5. Anticonvulsivos / 62	
6. Antiinfecciosos / 76	
Antiparasitarios	
Antiprotozoarios	
Fármacos activos contra ameba, giardia y trichomona	
Antimaláricos	
Antileishmaniásicos y antitripanosomiásicos	
Antihelmínticos	
Intestinales y tisulares	
Antitremátodos	
Ectoparasitocidas	
Antibacterianos	
Penicilinas	
Cefalosporinas	
Aminoglucósidos	
Macrólidos y lincosamidas	
Tetraciclinas	
Fenicoles	
Sulfonamidas	
Quinolonas	
Otros agentes antibacterianos	
Antituberculosos y antileproso	
Antimicóticos	
Antivirales	
7. Antimigrañosos / 171	
Tratamiento del ataque agudo	
Tratamiento profiláctico	
8. Antineoplásicos e inmunosupresores y medicamentos usados en cuidados paliativos / 173	
Inmunodepresores	
Antineoplásicos	
Hormonas y antihormonas	
Medicamentos usados en cuidados paliativos	
9. Antiparkinsonianos / 238	
10. Medicamentos que afectan la sangre / 243	
Antianémicos	
Modificadores de la coagulación	

---

11. Productos sanguíneos y sustitutos del plasma / 255
  - Sustitutos del plasma
  - Fracciones plasmáticas para usos específicos
12. Medicamentos cardiovasculares / 260
  - Antianginosos
  - Antiarrítmicos
  - Antihipertensivos
  - Medicamentos utilizados en insuficiencia cardíaca. Glucósidos cardíacos
  - Medicamentos antitrombóticos
  - Medicamentos que reducen los lípidos
  - Medicamentos usados en casos de choque vascular
  - Medicamentos usados en trastornos vasculares periféricos
  - Otros capilarotróficos
  - Otros medicamentos utilizados en afecciones cardiovasculares
13. Medicamentos dermatológicos / 300
  - Antimicóticos
  - Antiinfecciosos
  - Antiinflamatorios y antipruriginosos
  - Fármacos que alteran la diferenciación y la proliferación cutánea
  - Champúes y otras preparaciones para enfermedades del cuero cabelludo y del cabello
  - Escabicidas y pediculicidas
  - Otros productos dermatológicos
14. Agentes de diagnóstico / 314
  - Preparados oftálmicos
  - Sustancias de radiocontraste
  - Otros agentes para diagnóstico
15. Desinfectantes y antisépticos / 324
  - Antisépticos
  - Desinfectantes
16. Diuréticos / 326
17. Medicamentos para afecciones gastrointestinales / 330
  - Antiacidos y otros antiulcerosos
  - Antieméticos
  - Antihemorroidales
  - Antiinflamatorios
  - Antiespasmódicos
  - Catárticos y laxantes
  - Medicamentos usados en diarreas
  - Otros
18. Hormonas, otros agentes endocrinos y anticonceptivos / 353
  - Hormonas adrenales y sustitutos sintéticos
  - Andrógenos y esteroides anabólicos
  - Anticonceptivos hormonales
  - Estrógenos
  - Insulina y otros agentes antidiabéticos
  - Inductores de la ovulación
  - Progestágenos
  - Hormonas tiroideas y sustancias antitiroideas
  - Inhibidores de la prolactina
  - Gonadotrofinas
  - Medicamentos que afectan metabolismo del hueso
  - Otras hormonas

## 18 Reseñas

### 19. Inmunológicos / 391

- Agentes de diagnóstico
- Sueros e inmunoglobulinas
- Vacunas
  - Inmunización general
  - Para grupos específicos de individuos
- Inmunoestimulantes

### 20. Relajantes musculares e inhibidores de la colinesterasa. Inhibidores de la acetilcolinesterasa / 416

### 21. Preparaciones oftalmológicas / 422

- Agentes antiinfecciosos
- Agentes antiinflamatorios
- Anestésicos locales
- Antiglaucomatosos y mióticos
- Midriáticos
- Otros

### 22. Oxitócicos y antioxitócicos / 431

- Oxitócicos
- Antioxitócicos

### 23. Soluciones para diálisis peritoneal / 444

### 24. Psicofármacos / 447

- Antipsicóticos
- Medicamentos para desórdenes afectivos
  - Desórdenes depresivos
  - Desórdenes bipolares
- Sedantes y ansiolíticos
- Psicoestimulantes
- Fármacos utilizados en la dependencia de sustancias

### 25. Medicamentos que actúan en las vías respiratorias / 477

- Antiasmáticos
- Antitusígeno
- Otros medicamentos para vías respiratorias

### 26. Soluciones correctoras de trastornos hídricos, electrolíticos y ácido-básicos / 491

- Orales
- Parenterales

### 27. Vitaminas y minerales / 499

- Otros nutrientes

### 28. Medicamentos que actúan en el sistema genitourinario / 517

### 29. Anexos / 519

Listado de productos farmacéuticos que constituyen drogas estupefacientes, sustancias psicotrópicas y otras de efectos semejantes

Resolución ministerial No. 335

Programa Nacional de Inmunización

Sistema Cubano de Farmacovigilancia

Abreviaturas empleadas

Glosario de términos

Bibliografía

Índice alfabético

---

## EXPERIENCIA DE CUBA CON EL EMPLEO DE INDICADORES Y LA EVALUACIÓN DE SU IMPLEMENTACIÓN EN EL DESEMPEÑO DE LAS AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

Celeste Sánchez González, Rafael Pérez Cristiá, Rolando Domínguez Morales

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

### Resumen

Se describe la experiencia adquirida por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) como Autoridad Reguladora Nacional en la evaluación de la capacidad para regular mediante el empleo de indicadores, actividad de fortalecimiento del accionar de las autoridades promovida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que comprende también la evaluación que se realiza en el marco de la precalificación de vacunas.

Se describe el desarrollo de las herramientas de recolección de datos tanto para vacunas como para medicamentos, la evolución de los indicadores entre los años 1998, 2002 y 2004 y la participación del Centro en este proceso. Se exponen las experiencias en la aplicación de los indicadores y los resultados obtenidos en las evaluaciones que equipos de inspectores convocados por la OMS realizaron sobre el desempeño del CECMED en los años 2002 y 2003 para vacunas y para medicamentos en el 2004.

Se destaca la colaboración docente en esta materia con autoridades de la región, los cursos impartidos y la composición de los módulos de los cuales constaron, así como la colaboración con OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en las inspecciones a otras autoridades reguladoras, mediante participación de expertos del CECMED en las funciones reguladoras básicas.

**Palabras claves:** Indicadores, Evaluación de Autoridades, Inspección a Autoridades

### Antecedentes

Los indicadores para la evaluación de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM) tienen sus antecedentes en el proceso de precalificación de vacunas iniciado en 1987 y la definición de las seis funciones básicas reguladoras en 1995 [1].

Esta precalificación tiene por objetivos que la Organización Mundial de la Salud (OMS) asesore a las agencias de compra de la Organización de Naciones Unidas (ONU) con relación a la aceptabilidad, en principio, de las vacunas de diferentes fuentes para el suministro a las agencias, brindando una opinión independiente sobre su calidad, seguridad y eficacia; asegurando que las vacunas candidatas sean adecuadas para la población a las que van dirigidas y cumplan con las necesidades del programa, así como el continuo cumplimiento con las especificaciones y los estándares de calidad establecidos [2].

El sistema de precalificación comprende la evaluación inicial de las vacunas, su reevaluación a intervalos regulares y el monitoreo continuo y se basa, en primer lugar, en la confianza en la ARM y la garantía de que la misma es completamente funcional. Esta seguridad se obtiene a partir de la evaluación de su desempeño y del nivel de cumplimiento de las 6 funciones críticas, de acuerdo con un conjunto de indicadores establecidos, todo ello como requisito previo para que se considere la evaluación de la vacuna con vistas a la precalificación. La primera evaluación a una ARM se llevó a cabo en 1997 y en 1998, fue revisado el proceso y los indicadores para vacunas mediante consulta por la OMS.

En Enero de 1999, se realizó en la sede de la OMS, en Ginebra, otra importante consulta informal de expertos en regulación

nacional de vacunas con la participación de 15 expertos de 6 regiones [3], para revisar, entre otros, los borradores de los primeros lineamientos reguladores con este enfoque, titulados “Regulación de vacunas: construcción en autoridades reguladoras de medicamentos existentes” [4] y del “Procedimiento propuesto para asegurar fuentes aceptables de nuevas vacunas para el suministro internacional” [5], ambos publicados en ese mismo año. El año 1999 se marcó como el comienzo del desarrollo de indicadores de las funciones.

La próxima consulta también fue realizada en Ginebra, en diciembre del 2001, con expertos de medicamentos y de vacunas, en esta ocasión orientada al desarrollo de un grupo de indicadores de aplicación general, partiendo de la experiencia obtenida, dado que para el resto de los medicamentos los principios de funcionamiento son los mismos, lo que hace que si la ARM funciona bien para vacunas también lo hará para medicamentos. Para ambos tipos de productos las ARM comparten:

- una sola Autoridad Nacional;
- las mismas bases legales e infraestructura básica;
- los mismos valores de la salud pública y necesidades de relaciones con el sistema de salud;
- las mismas necesidades de calidad, seguridad y eficacia;
- las mismas necesidades de asegurar un efectivo control del mercado.

Como resultado del trabajo conjunto, fue desarrollado un núcleo común para los indicadores y como anexos, las particularidades de cada uno de estos productos farmacéuticos. Fueron identificadas como funciones particulares de vacunas la liberación de lotes y para medicamentos, la

evaluación de genéricos y el control de la información y promoción.

Entre las conclusiones de esta reunión cabe destacar lo siguiente:

- Debe conducirse la evaluación conjunta para permitir el trabajo conjunto entre ambos equipos de OMS;
- Debe continuar desarrollándose la herramienta de recolección de datos para asegurar una clara comprensión de las funciones;
- El espíritu de la reunión y los objetivos de las auditorías deben ser claramente documentados.

Las inspecciones conjuntas comenzaron a realizarse desde el año 2001 y al concluir diciembre de 2005 ya eran 22 las evaluaciones “integrales”.

El perfeccionamiento de la herramienta para la recolección de datos se acometió mediante consultas de la OMS en los años 2002, 2003 y 2004.

En junio de 2004 se revisó la metodología de trabajo y la herramienta de recolección de datos de los indicadores de vacunas utilizados en las evaluaciones de las ARM mediante reunión de expertos en Ginebra, tomando en cuenta las evaluaciones realizadas desde diciembre de 2002 hasta mayo de 2004 en 52 países, así como actividades de entrenamiento llevadas a cabo.

En la misma se acordó que el formato final de la herramienta de evaluación se dirigiría a todos los aspectos específicos, con puntaje e indicadores críticos del área de vacunas para la precalificación y se emplearía para preparar las herramientas conjuntas con medicamentos, los procedimientos normalizados de operación (PNO) para planificar, iniciar, conducir y monitorear evaluaciones de las autoridades reguladoras nacionales y su vínculo con la Red

Global de Entrenamiento, entre otras acciones.

En octubre de 2004, se celebró en Adis Abeba, Etiopía, la reunión interregional para la revisión, análisis y propuestas de redacción de la herramienta para la recolección de datos para la evaluación de las ARM por la OMS en cuanto a medicamentos, basándose en la experiencia de trabajo de los expertos de los países participantes. Se trabajó intensamente en la armonización con el trabajo realizado preliminarmente por el equipo de biológicos y vacunas, y se hicieron distinciones con la inspección destinada a la precalificación de vacunas por la OMS para su suministro por la ONU.

Al mismo tiempo que se realizó la propuesta de la nueva herramienta, fueron acotándose las aclaraciones y detalles que serán redactadas en el Manual que acompañará al formulario para su aplicación.

La evolución cuantitativa de los indicadores se resume en la Tabla 1, de cuyo análisis resulta relevante, que si bien los indicadores surgieron por la necesidad de disponer de una herramienta para evaluar el desempeño de las autoridades vinculadas al proceso de precalificación de vacunas a ser adquiridas por agencias de la ONU, es evidente que en estos momentos sin que se haya renunciado a su empleo con esos fines, su valor y utilización tienen un carácter mucho más amplio y se aplican para cualquier ARM.

Es también destacable la tendencia a su perfeccionamiento, desglose y nivel de detalle para su mejor y más uniforme interpretación, dados en términos cuantitativos por la creciente cifra de subindicadores y la racionalidad de los indicadores. En términos cualitativos fueron incorporados elementos para medir los sistemas de in-

formación y administración y fueron estandarizadas las estadísticas tipo que deben estar fácilmente disponibles por las ARM.

#### **Experiencia de aplicación de indicadores al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)**

El primer acercamiento del CECMED a los indicadores estuvo dado en el Curso de Registro de Vacunas y Liberación de Lotes de Vacunas, impartido por sus profesionales a solicitud de la OMS/OPS para las ARM de Centroamérica en mayo de 1999, ya que se trabajó docentemente con la Regulación de vacunas: construcción en autoridades reguladoras de medicamentos existentes [4], en cuyos Anexos 2 y 3, se refieren los Indicadores para la autoevaluación de la capacidad reguladora en funciones relevantes para la regulación de vacunas y los Indicadores del estado del sistema regulador de vacunas y sus seis funciones de control, respectivamente.

#### ***Inspecciones a vacunas***

Sin embargo, la experiencia con su aplicación se inició en el año 2000, fecha en la que recibió la inspección de la OMS en el marco del proceso de precalificación de la vacuna cubana antihepatitis B recombinante, llamada Heberbiovac®. El mismo, conforme lo establecido consistió en la revisión del Expediente Resumen del Producto, el análisis de la consistencia de los lotes, la consulta con la ARM y la visita a las instalaciones de fabricación conjuntamente con el CECMED.

El proceso previo puede citarse como la primera fuente de experiencias, la preparación que se acometió para recibir la inspección, la que fue como sigue:

Con 2 meses de anticipación a la fecha de la visita se iniciaron las tareas organizativas en las cuales la autoevaluación tuvo un papel preponderante.

El CECMED fue informado de la composición del Equipo de OMS que realizaría la visita, así como en general de los “Términos de Referencia” de la misma, en los que se especificó fecha, conjunto de documentos que debían tenerse listos para ser revisados, la Guía de Indicadores vigente en esa fecha (los de 1998) y otros aspectos importantes. Para acometer el trabajo preparativo se designó un coordinador general y se conformaron 7 equipos, uno por cada función básica y el sistema regulador. Cada equipo tuvo no menos de 3 miembros y un responsable, todos afines a la función.

La primera misión de cada equipo consistió en desarrollar un diagnóstico del estado de la función en correspondencia con la interpretación que se hacía de cada indicador, se identificaron los aspectos totalmente satisfechos, y para los de cumplimiento parcial se estableció un plan de medidas, algunas de ellas por sus características, de inmediato cumplimiento. Para las otras, se garantizó que el Plan de Desarrollo Institucional contemplara las acciones y el propósito para su solución a más largo plazo y se identificó el acápite del plan al respecto como referencia cruzada para facilitar su ubicación si fuera de interés de los inspectores.

Cada grupo confeccionó un dossier de respaldo con copia de toda la documentación legal y metodológica inherente a la función reguladora y de control específica, con los resultados de la auto-evaluación, y con evidencias del cumplimiento referido, incluyendo descripción y referencia de las acciones en curso. También fueron relacionados los documentos que por su vo-

lumen o localización no se colocaron en el expediente con el objetivo de facilitar su acceso en caso de que fueran solicitados en el transcurso de la inspección.

Fueron realizadas las consultas al funcionario responsable de la visita por la OMS para aclarar los aspectos sobre los que no se lograba la comprensión necesaria y los equipos de trabajo realizaron contactos periódicos para evaluar el estado del diagnóstico, el cumplimiento de las medidas de rápida solución, la preparación del dossier y los aspectos organizativos en general. Cada grupo confeccionó una presentación del estado de la función, con la descripción del cumplimiento de cada indicador según el punto de vista del CECMED como resultado de la auto-evaluación.

Durante la inspección, el diálogo con el equipo de la OMS que fue amplio y se profundizó en el sentido y alcance de los indicadores.

Las conclusiones fueron positivas ya que se estableció el cumplimiento de todas las funciones básicas, no obstante, se identificó la necesidad de realizar una reinspección, la que fue realizada en junio de 2003. Los resultados comparativos de la puntuación otorgada, expresadas como porcentaje de la implementación de cada indicador se muestran en la Tabla 2.

El provechoso balance general se refleja con el perfeccionamiento de la implementación de los indicadores y en el desempeño de las funciones, como se evidencia del análisis de los resultados obtenidos.

### ***Inspección a Medicamentos***

Esta evaluación, realizada en mayo de 2004, tuvo como objetivos fundamentales la identificación de áreas en las cuales concentrar el apoyo de OMS/OPS, garantizar la incorporación al plan de desarrollo



institucional de las necesidades de capacitación y elaborar un documento que facilite la obtención de recursos nacionales y externos.

Fue aplicada la misma organización que en las ocasiones anteriores para facilitar el trabajo del equipo de inspectores. El CECMED solicitó formalmente la inspección a la OPS, la cual facilitó la nueva herramienta, que en esta ocasión fue la modificada en diciembre del 2002. Los resultados de la misma fueron también satisfactorios, tal como se muestra en la Tabla 3.

En este caso fue omitida la función de liberación de lotes, específica de vacunas y la licencia de establecimientos se abordó como indicador independiente, lo que permitió una exhaustiva revisión e identificación de las posibilidades de mejoras.

Se concluyó que Cuba desarrolla todas las funciones básicas, que tiene una base legal sólida y una reglamentación suficientemente desarrollada; un sistema de autorización de comercialización basado sobre la evaluación de calidad, seguridad, eficacia e información independiente sobre medicamentos; un sistema de farmacovigilancia muy avanzado y eficiente; que dispone de un sistema de desarrollo y regulación de ensayos clínicos; que está desarrollando un sistema de autorización de empresas; mientras que debe fortalecer su capacidad de implementación de Buenas Prácticas de Fabricación y Buenas Prácticas de Distribución; y que cuenta con un laboratorio de control de calidad que requiere de respaldo material para aplicar todos los métodos necesarios.

Dado el enfoque y objetivos de la evaluación, el porcentaje de implementación identificado no es coincidente con el del año 2003.

### ***Resumen de la experiencia adquirida***

En todos los casos han sido muy positivos los resultados de la evaluación de la ARM de Cuba con la aplicación de indicadores, los que se pueden resumir como sigue:

- Los indicadores y su guía o herramienta para la recolección de datos, son una manera estandarizada de enfocar el trabajo de la ARM con los frutos de un “Benchmarking”, ya que aplicarlos lleva implícito el comparar nuestro nivel con el de autoridades más desarrolladas, lo que beneficia desde todos los puntos de vista, y conduce a una planificación dirigida a las insuficiencias.
- El ejercicio de aplicación de los indicadores mediante auto-inspección es una magnífica oportunidad de mejora para la ARM. La guía de recolección de datos permite acopiar la mayor información sobre insuficiencias, al poder evaluarse a sí misma la ARM con mayor severidad, inclusive, que un equipo externo.
- Realizar un diagnóstico general o por función básica pone de manifiesto las tareas que requieren atención a corto, mediano y largo plazo y permite estructurar un plan en consecuencia con mejor definición de prioridades, sin que escapen aspectos de importancia por falta de visión.
- Una importante experiencia consiste en que se enriquece el conocimiento teórico y aplicado de los especialistas de la ARM sobre los principios y filosofía de sus funciones básicas de regulación y control y se fortalece el trabajo. Tanto durante los preparativos como en el proceso mismo de evaluación se tiene la oportunidad de intercambiar con expertos de instituciones con elevado nivel y de analizar conjuntamente distintas situaciones, lo que implica especialización

y fortalecimiento. Una evaluación rinde frutos semejantes, por no decir que superiores a un entrenamiento, con la ventaja de que en la misma la participación es colectiva y al mismo tiempo para todas las funciones.

- Con el enfoque actual de vincular la capacitación y el respaldo de la OMS a los resultados de la evaluación, la ARM se beneficia con las posibilidades de respaldo de estos organismos en los temas en los que concurren necesidades y posibilidades, lo que es un positivo resultado, aún ante insuficiencias.

El CECMED, además de recibir las inspecciones y de enriquecer su desarrollo con los aspectos anteriormente relacionados, ha colaborado con la OMS y la OPS al respecto, siendo ejemplos representativos de ello:

#### *Colaboración docente con autoridades de la región*

Las fortalezas identificadas en el proceso de evaluación del CECMED se han canalizado en esfuerzo conjunto OMS/OPS/CECMED para beneficio de la región. Especialistas de la institución prepararon e impartieron tres cursos sobre las seis funciones básicas de regulación y control de vacunas a 15 ARM del área y a 68 especialistas, tal como aparece desglosado en la Tabla 4.

Cada uno de los cursos contó de los siguientes nueve módulos:

- Introducción. Objetivos OPS. Lineamientos. Historia de la vacunación. Particularidades de las vacunas
- Funciones básicas. Sistema Regulador
- Registro y Actividades de Licencias
- Inspecciones Reguladoras. Cadena de Frío
- Liberación de lotes

- Acceso a Laboratorios
- Vigilancia post-comercialización, incluyendo ESAVI
- Autorización de Ensayos Clínicos
- Procesos generales relacionados con la calidad y acceso a las vacunas

Específicamente dirigido a ensayos clínicos fue impartido un curso en Costa Rica, y se recibió la asesoría de un experto por 6 meses.

#### *Colaboración con las evaluaciones a otras ARM*

Especialistas del CECMED han integrado el equipo de inspección de la OMS/OPS, participando en las inspecciones realizadas a las ARM de otros países, por ejemplo a la República Popular China y Tailandia en 2003, e India y México en el año 2004.

#### *Participación en el desarrollo de los indicadores*

El CECMED ha participado con expertos en distintas consultas para desarrollar indicadores, tal como se relaciona a continuación:

- |               |  |
|---------------|--|
| Ginebra, 2001 | Indicadores comunes para medicamentos y vacunas.     |
| Ginebra, 2004 | Indicadores de vacunas.                              |
| Etiopía, 2004 | Indicadores comunes para medicamentos y vacunas.     |
| Seúl, 2006    | Indicadores de Medicamentos (En reunión post ICDRA). |

Todo esto es representativo de un importante intercambio en el que se recibe y se aporta a partir de las evaluaciones efectuadas, lo que resulta un placer poder compartir y que su uso redunde en beneficio para otras ARM.

### Referencias bibliográficas

- [1] National control authority: Guidelines for assessment of vaccine quality in non-producing countries. WHO/VSQ/95.1.
- [2] Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies. October 2004.
- [3] Informal consultation of experts on national regulation of vaccines Geneva, 21-22 January 1999. Department of Vaccines and Other Biologicals. World Health Organization. Geneva. 1999. WHO/V&B/99.08.
- [4] Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities. Department of Vaccines and Other Biologicals. World Health Organization Geneva 1999. WHO/V&B/99.10.
- [5] Procedimiento para determinar la aceptabilidad en principio de vacunas a ser adquiridas por organismos de las Naciones Unidas. Programa Mundial de Vacunas e Inmunización Suministro y Calidad de las Vacunas. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1998. WHO/VSQ/97.06.
- [6] Assessment of Medicines Regulatory Systems in 22 WHO Member States. A Summary of Results. Draft. WHO. 2005.

**Tabla 1. Evolución del número de indicadores para la evaluación de ARM.**

Funciones Regulatoras	Número de Indicadores/ Subindicadores por Año		
	1998	2002	2004 (Actual)
Sistema Regulador Nacional	7	7/28	7/29
Autorización de Comercialización	10	13/31	9/28
Post-comercialización (incluyendo EACI)	5	9/20	8/23
Liberación de lotes	5	5/10	4/18
Acceso a laboratorio	12	11/35	12/37
Inspecciones regulatoras	10	10/22	6/18
Supervisión de ensayos clínicos	5	5/12	4/17
Total	54	60/158	50/170

**Tabla 2. Evaluaciones de vacunas años 2000 y 2003.**

Función Básica Reguladora	Año y porcentaje de implementación	
	2000	2003
Sistema Regulador	72	93
Autorización de Comercialización de Productos y Licencias de Establecimientos	85	100
Vigilancia post-comercialización y EACI	67	90
Liberación de lotes	67	100
Acceso a laboratorios	71	100
Inspecciones regulatoras	80	96
Evaluación clínica	80	100

Fuente: Informes de Evaluación al CECMED

**Tabla 3. Evaluación Medicamentos 2004**

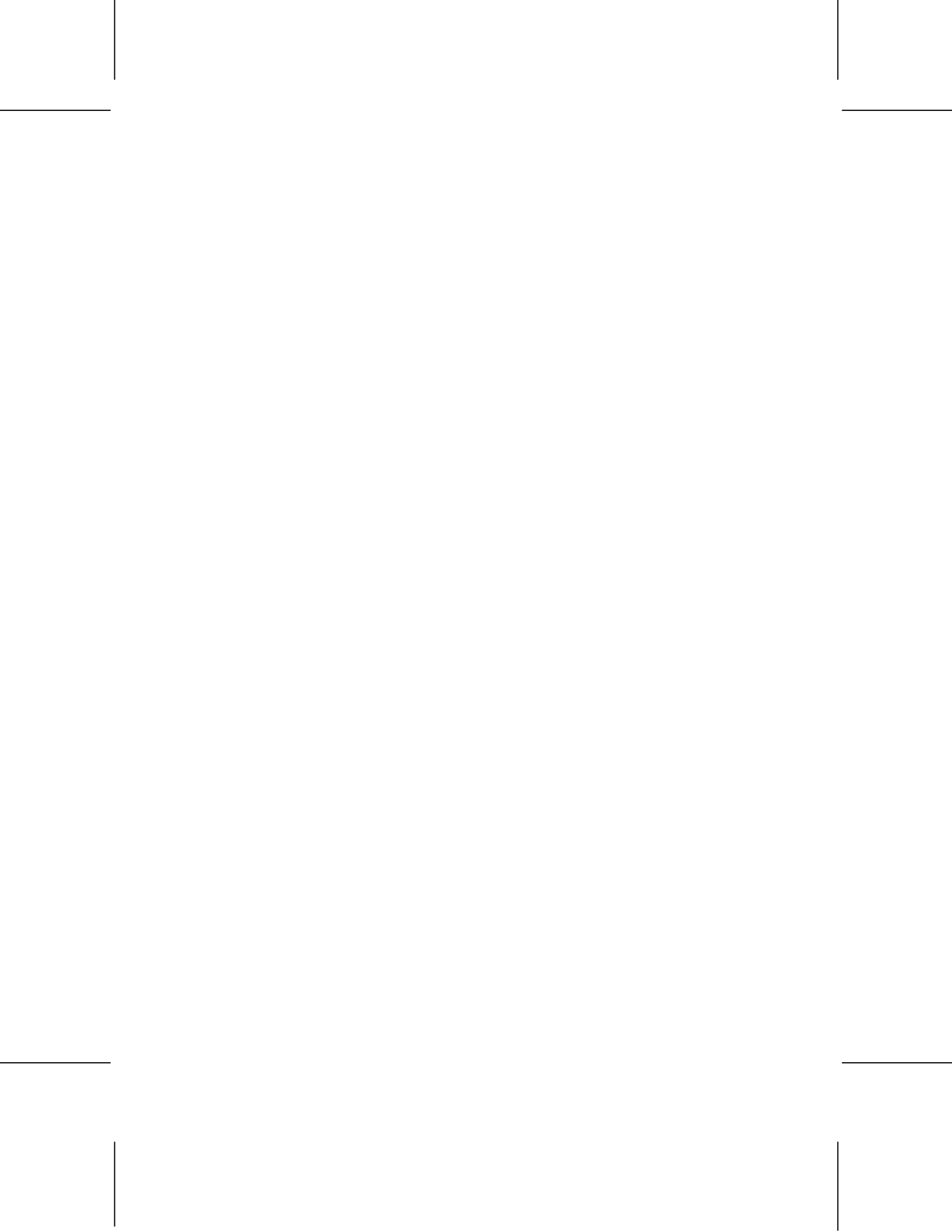
Función	Implementación (%)	Recomendaciones
Sistema Regulador Nacional	85,7	4
Autorización de Comercialización	85	6
Licencia de Establecimientos	58,3	3
Post-comercialización	75	2
Acceso a laboratorio	80	4
Inspecciones reguladoras	72,2	5
Supervisión de ensayos clínicos	100	2

Fuente: Informes de Evaluación al CECMED

**Tabla 4. Beneficiarios de los cursos impartidos sobre las seis funciones básicas de regulación y control de vacunas por especialistas de CECMED.**

Países	Número de países o ARM	Número de especialistas
Perú (sede), Bolivia, Ecuador, Venezuela, Colombia )	5	21
Honduras (sede), Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Panamá, Nicaragua, República Dominicana, México	8	26
Paraguay (sede), Uruguay	2	21
Totales	15	68

Fuente: Informes de Docencia del CECMED



# Investigación-Desarrollo

---

## IMPACTO ECONÓMICO DE LAS MEDIDAS SANITARIAS DE SEGURIDAD EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Mireya Coimbra Reyes, Manuel Collazo Herrera, Grethel Ortega Larrea, Raúl Yañez Vega

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

### Resumen

En este trabajo se plantea la importancia de realizar estudios económicos a los lotes de los productos farmacéuticos de importación y de producción nacional, que son retirados del mercado y destruidos por presentar fallas de calidad durante el período de validez, por la aplicación de Medidas Sanitarias de Seguridad dictadas por el Departamento de Vigilancia Postcomercialización del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

Se expresa la importancia de determinar a través de estos estudios las pérdidas económicas de esos productos a los cuales se les aplicaron las Medidas Sanitarias de Seguridad, y el impacto en recursos monetarios y sanitarios que dicha retirada y destrucción representa para el Sistema Nacional de Salud y la economía del país.

**Palabras Claves:** medidas sanitarias de seguridad, fallas de calidad, estudios económicos.

### Introducción

El medicamento se ha convertido en un elemento complejo cuyo uso implica considerar no solo los aspectos farmacoterapéuticos, sanitarios y sociales, sino también los de carácter económico, industrial, financiero y comercial [1].

El control de la calidad de los medicamentos constituye una tarea ineludible para los gobiernos. Por esta razón, el Estado cubano cumple con su misión reguladora desde el momento mismo que estos productos se transforman en bienes de consumo de la

fabricación en serie, de la comercialización ampliada y de uso general [2, 3].

De ahí que las acciones de las Autoridades Sanitarias deben basarse siempre sobre una legislación farmacéutica que regule el abastecimiento y la disponibilidad de los medicamentos, las actividades de fabricación, importación, exportación, distribución, transporte, comercialización y uso, mediante la Autorización o Registro Sanitario de los productos farmacéuticos, el control de las operaciones de las empresas que intervienen en las diversas fases del comercio farmacéutico y la Vigilancia Postcomercialización en el mercado para asegurar que los medicamentos que se utilizan o dispensan tengan la calidad adecuada y sean realmente eficaces y seguros, y que se promuevan y empleen únicamente para los fines a que están destinados [3-5].

En el caso específico del Departamento de Vigilancia Postcomercialización del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), sus acciones van dirigidas, teniendo en cuenta la observancia de las condiciones reales del mercado farmacéutico, a la identificación de los lotes de productos con fallas de calidad, ya sea a través de la información recibida por las máximas autoridades de la industria farmacéutica o mediante los

muestreos rutinarios y comprobados, determinando los medicamentos que no cumplen con las especificaciones de calidad establecidas [6, 7].

Una vez realizados los análisis en el Laboratorio Nacional de Control, son emitidas por el Órgano Regulador, las resoluciones para la aplicación de medidas sanitarias de seguridad como una vía para dictaminar la retirada y destrucción de lotes de productos, ya sean importados o de fabricación nacional, teniendo así que limitar su uso a los efectos de la economía nacional.

Por este motivo, se hace necesario establecer las bases técnicas para un esquema estructurado de evaluación y estimación de las pérdidas económicas que representan a la economía del país, la cantidad de productos que se importan o se producen nacionalmente, y posteriormente son detectados y clasificados como no aptos para el consumo de la población, lo que conlleva a su retirada del mercado o de los centros hospitalarios, y su posterior destrucción.

### Métodos

Para llevar a cabo estos estudios se debe partir de las resoluciones sobre medidas sanitarias de seguridad de retirada y destrucción emitidas por el Departamento de Vigilancia Postcomercialización del CECMED para los productos de fabricación nacional y los de importación durante un período de tiempo determinado, con el fin de calcular las pérdidas económicas. Una vez definidas las medidas sanitarias de seguridad de retirada y destrucción de los productos de importación y/o de fabricación nacional en un período determinado se debe proceder a su muestreo.

Para la realización del análisis económico, es de señalar, que en el caso de las empre-

sas nacionales productoras de medicamentos, se debe solicitar un grupo de datos que son fundamentales para poder realizar las valoraciones pertinentes con un alto nivel de objetividad, entre los que se encuentran:

- Cantidad de unidades de fármacos por cada lote retirado del consumo nacional (Pérdida Real a los efectos de la economía del país).
- Cantidad de unidades de fármacos por cada lote producido para el consumo nacional (Pérdida Potencial a los efectos de la economía del país).
- Costo total unitario de cada presentación (costo teórico del producto en función de la presentación).
- Precio de empresa de cada presentación.
- Precio minorista de cada presentación.

Por otro lado, para el cálculo de las pérdidas de los productos de importación que sean retirados se debe solicitar a las empresas importadoras los siguientes datos:

- Cantidad de unidades de fármacos por cada lote retirado del consumo nacional
- Precio unitario de importación del producto en función de la presentación.

Para realizar el análisis del efecto económico por las pérdidas que ocasiona, la retirada de las unidades de los productos de fabricación nacional, deben ser estudiados aspectos que son fundamentales para poder valorar objetivamente el problema, como son los siguientes:

- fabricante
- producto
- presentación
- unidades producidas
- unidades retiradas
- costo unitario de producción
- importe costo total de producción
- precio de empresa



- importe precio empresa
- precio minorista
- importe precio minorista

Para el caso de los productos de importación se establecen los siguientes aspectos:

- fabricante / país
- producto
- presentación
- unidades retiradas
- precio de compra
- importe de las compras
- precio minorista
- importe precio minorista

### Resultados y Discusión

Las principales fallas de calidad que se presentaron en los medicamentos durante su comercialización durante el año 2006, y que originaron que los mismos fueran retirados y destruidos dentro de su período de validez, se relacionan a continuación:

- presencia de partículas,
- contaminación cruzada,
- olor a fenol,
- mezcla de productos,
- cambio de coloración,
- baja dureza y fácil desintegración,
- producto vencido en el mercado,
- pérdida de la viscosidad,
- cambio de color y olor no característico.

Al analizar los medicamentos de producción nacional con destino final al consumo de la población, se debe evaluar el nivel de pérdidas totales por concepto del importe económico, tanto los valores que comprenden las pérdidas reales, como las pérdidas potenciales, porque estas últimas constituyen producciones que posteriormente podrían comprobarse que no cumplen con los estándares de calidad establecidos, y que incluso pueden ser dispensadas a la población y no producir el efecto

terapéutico deseado o provocar reacciones adversas y daños a la salud de las personas necesitadas de consumirlas.

Esta situación debe llevar a la reflexión sobre la necesidad de tomar acciones que eviten la ocurrencia de estos eventos, incrementando los controles en el proceso productivo, en la distribución y la vigilancia postcomercialización de estos productos farmacéuticos [6, 7]. Una de estas últimas acciones puede ser tomar la decisión de que cuando un producto presenta problemas se retire el lote completo, para prevenir una cadena de posibles daños a las personas que los consumen.

A modo de ejemplo, en la Tabla 1 se pueden observar las unidades retiradas y los importes del precio de compra y precio minorista de 13 lotes de productos de importación correspondientes a 6 productos farmacéuticos que fueron objeto de Medidas Sanitarias de retirada y destrucción emitidas por el CECMED, debido al incumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas en el año 2006. Por condiciones obvias de confidencialidad, se omiten los nombres de las Empresas Importadoras y los nombres de los productos.

Es importante señalar que estas unidades dejaron de administrarse a los pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados, lo cual pudo provocar afectaciones no solo como se demuestra desde el punto de vista económico, sino también desde el punto de vista sanitario, al ser medicamentos que se perdieron por no cumplir con las especificaciones de calidad establecidas.

Esta problemática tuvo implicaciones económicas negativas, desde el punto de vista del importe total del precio de compra de importación de los medicamentos, que equivale a USD 131 437. Desde el punto de vista del nivel de pérdidas totales por

las operaciones de la red del comercio mayorista y minorista de medicamentos con destino final al consumo de la población está en el orden de los \$ 296 150.

Con respecto a esta problemática analizada, se hace un llamado a la reflexión y al sentido común de todas las partes interesadas y responsabilizadas con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, Adquisición, Distribución de los Medicamentos y las Directrices de calidad de los medicamentos en las farmacias [7, 8], para que se realice un análisis de las posibles causas que puedan contribuir a las fallas de calidad en los lotes de medicamentos.

### Conclusiones

Partiendo de las Medidas Sanitarias de Seguridad de retirada y destrucción que sean aplicadas por el CECMED a los medicamentos de importación y de producción nacional, en el caso de que se presenten fallas de calidad en ellos, la realización de estudios económicos tiene una gran importancia para poder estimar el impacto económico de las pérdidas en recursos materiales, monetarios (tanto en moneda nacional como en divisas) y sanitarios, que estos

productos pueden ocasionar para el Sistema Nacional de Salud y para la economía del país, por la retirada y destrucción de los mismos.

### Referencias Bibliográficas

- [1] Fiscalización de los medicamentos. Control Oficial de medicamentos. Marcelo J. Vernengo. 1996. Pág. 20.
- [2] Economía de la Gestión de medicamentos. La Gestión del Suministro de medicamentos. Selección, compra, distribución y utilización de productos farmacéuticos. 2da. Edición. Boston: Management Sciences for Health; 2002 pp. 31-45.
- [3] Control del gasto sanitario. Berra A. Artells J. Ruiz. Fundación S B, Fundación Sanitaria, 1999.
- [4] Análisis y control del gasto farmacéutico. Quick J. et al. La Gestión del Suministro de medicamentos. Selección, compra, distribución y utilización de productos farmacéuticos. 2da. Edición. Boston: Management Sciences for Health; 2002 pp. 31-45.
- [5] La gestión de suministro de medicamentos. MSH WHO. 1997.
- [6] Reglamento para el control sanitario de las importaciones de medicamentos de uso humano. Regulación 16-10-2003, CECMED.
- [7] Precisiones sobre el procedimiento de recogida de Medicamentos Defectuosos y en especial las vacunas. Regulación 06-10-2000. CECMED.
- [8] Precisiones sobre el procedimiento de destrucción de Medicamentos Defectuosos del mercado. Regulación 06-10-2000. CECMED.

**Tabla 1. Unidades retiradas e importes del precio de compra y minorista de los productos de importación.**

Empresas	Cantidad de productos	Cantidad de lotes	Unidades retiradas	Importe del precio de compra (USD)	Importe del precio minorista (\$)
XX	1	1	7472	2652	3362
YY	1	1	102	139	153
ZZ	1	2	6142	45 143	73 704
SS	1	2	142 438	29 369	213 656
UU	1	1	15 059	1807	5270
VV	1	6	27 832	53 324	-
Total	6	13	199 045	131 437	296 147

## ESTABLECIMIENTO Y MEJORA CONTINUA DE UN SISTEMA DE CALIDAD PARA LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS

Maritza F. Díaz Gómez<sup>1</sup>, Pastor D. Nicolás Gómez<sup>1</sup>, César Mora Ivonnet<sup>1</sup>, Magdalena Rodríguez Chávez<sup>1</sup>, Tomás Moreira Hernández<sup>1</sup>, Rosa Ibis Meneau Hernández<sup>1</sup>, Yoenia C. Piña Eduardo<sup>1</sup>, Vicente Curtiellas Piñol<sup>1</sup>, Bárbara Acosta Reymundez<sup>2</sup>, Magalis Gómez Regüíferos<sup>1</sup>, Bárbara de las Mercedes Manet Herrera<sup>1</sup>, Clemente Córdova Capablanca<sup>1</sup>, Dayana Gil Ibarra<sup>1</sup>, Kendra García Madan<sup>1</sup>, Yaima Sánchez Mustelie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones del Ozono, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Playa

<sup>2</sup>Agrupación No. 3, PPG, La Lisa.

### Resumen

Para cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación es de gran importancia establecer un Sistema de Calidad que garantice la producción con la calidad requerida. Este sistema se implantó en el Centro de Investigaciones del Ozono, según las directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, garantizando la eficacia y la calidad de los medicamentos OLEOZON® Tópico y OLEOZON® Oral. Además, la continua mejora en los resultados es el objetivo permanente del Sistema de Calidad para alcanzar la excelencia de los productos, lo que equivale a la satisfacción del consumidor que los adquiere. Este sistema ha permitido la obtención de las Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas para la producción de ambos medicamentos, el Registro del OLEOZON® Oral, la renovación del Registro del OLEOZON® Tópico y las modificaciones de los Registros Sanitarios en el caso del OLEOZON® Tópico por adición de un uso y en los dos medicamentos por adición de otro tipo de envase.

**Palabras claves:** Sistema de Calidad, OLEOZON® Tópico, OLEOZON® Oral, Buenas Prácticas de Fabricación, Mejora Continua.

### Introducción

Los medicamentos OLEOZON® Tópico y OLEOZON® Oral se obtienen mediante la acción controlada del ozono sobre el aceite de girasol y presentan efectos germicida [1, 3] y antiinflamatorio [4, 5] respectivamente, los mismos se elaboran en una planta de producción del Centro de Investigaciones del Ozono.

Para la producción de medicamentos se requiere de una exigente política de calidad que garantice los intereses del paciente y de la sociedad. Por este motivo la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha dictado un conjunto de pautas que aseguran el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos [6].

Para poder lograr que la producción de medicamentos se lleve a cabo de una manera eficaz y eficiente, que se garantice de forma continuada la elaboración de productos que reúnan las características de calidad previstas y que sean seguros y efectivos para las personas a las cuales se administran, así como que resulten óptimos los costos relacionados con su fabricación, se requiere desarrollar e implantar un Sistema de Calidad que integre las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos y el resto de las acciones asociadas al aseguramiento y el control de la calidad [7-9]. La estructura de producción, el personal y la documentación constituyen partes esenciales del Sistema de Calidad, las cuales son elementos claves en un proceso controlado y consistente, y contribuyen a conformar la historia completa de producción y su trazabilidad [10].

El Centro de Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es una agencia reguladora cubana que exige la implantación de un Sistema de Calidad como requisito previo para la producción, registro y comercialización de los medicamentos [6]. En la avanzada del cumplimiento de estos requisitos se encuentra el Centro de Investigaciones del Ozono, el cual tiene implantado un sistema de Calidad desde el año 2005, por lo que es propósito y objetivo de este trabajo el seguimiento de este Sistema de Calidad y su mejora continua, para la producción de medicamentos a base de aceites vegetales ozonizados y la evaluación de su eficacia para lograr la satisfacción del cliente.

### Métodos

Para el diseño e implementación de un Sistema de Calidad en el Centro de Investigaciones del Ozono se tuvieron en cuenta las regulaciones vigentes por el Buró Regulatorio de Protección de la Salud Pública (BPS) para el control y vigilancia sanitaria de los productos que pueden tener influencia sobre la salud humana, al que se subordina, entre otras entidades el CECMED. También se tuvo en cuenta lo que establece el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas conforme a las recomendaciones establecidas en el sistema de Certificación de la OMS para Productos Farmacéuticos con el objetivo de garantizar que las operaciones que se realizan con materias primas o preparaciones farmacéuticas sujetas a Registros estén en correspondencia con las exigencias vigentes en Cuba [11].

El esquema del Sistema de Calidad del Centro de Investigaciones del Ozono se muestra en la Fig. 1. El mismo quedó conformado por la estructura de producción,

personal, documentación y programas de apoyo, producto y cliente. La estructura de producción fue establecida según el organigrama que se muestra en la Fig. 2, la cual cuenta con las siguientes áreas: Unidad de Gestión de la Calidad que incluye las Áreas de Aseguramiento de la Calidad y Control de la Calidad, Área de Producción, Área de Mantenimiento, Área Administrativa y Área de Seguridad. Todas estas áreas se encuentran bajo la supervisión del Área de Aseguramiento de la Calidad y todo el Sistema se encuentra bajo el control directo de la Dirección del Centro.

La continua mejora en la calidad del producto es un objetivo permanente del Sistema [12] que equivale a la satisfacción que el consumidor obtiene de su producto o servicio.

La satisfacción del cliente, está reconocida como uno de los criterios que mueven cualquier organización. En la Fig. 3 se muestra un modelo de integración del liderazgo con la estructura de producción, planificación, y los recursos humanos que permiten obtener productos que satisfagan los requisitos del cliente, a través de un seguimiento constante de sus necesidades y expectativas.

En la temática de los medicamentos a base de aceites vegetales ozonizados OLEOZON® Tópico y OLEOZON® Oral es necesario esclarecer quienes son los clientes y cuales son sus requisitos. Primeramente, el cliente final (el paciente) tiene como necesidad fundamental su curación. Esto se traduce en dos requisitos fundamentales: la eficacia y la seguridad del producto, las cuales se garantizan desde la etapa de diseño y desarrollo de éste y que deben mantenerse o mejorarse durante el proceso de producción y la comercialización.

Otro grupo de clientes son los hospitales y policlínicos del país donde se aplican estos productos. Además de la eficiencia y seguridad de los productos, estos clientes pueden mostrar su satisfacción o no con los atributos del mismo tales como: facilidad de almacenamiento, presentación, disponibilidad u otros.

Otro grupo de clientes puede ser empresas distribuidoras. Para estos clientes, además de los requisitos ya mencionados es necesario satisfacer los requerimientos referentes a los precios, cumplimiento de los plazos de entrega y capacidad de respuesta ante determinada solicitud, facilidad de almacenamiento, presentación y posibles usos comparados con los similares y sustitutos en el mercado.

### Resultados y discusión

La estructura de producción que se presenta en las Fig. 1 y 2 cuenta con un director nombrado oficialmente, con la calificación, autoridad y recursos necesarios para el cumplimiento de sus funciones.

La Unidad de Gestión de la Calidad se encuentra dirigida y controlada por un personal competente y experimentado, contándose con el personal, instalaciones, equipamiento y demás recursos requeridos para su adecuado desempeño. La misma incluye las áreas de Aseguramiento de la Calidad y Control de la Calidad.

En la Unidad de Gestión de la Calidad, el Aseguramiento de la Calidad garantiza que los medicamentos desde su etapa de diseño e investigación y desarrollo cumplan con los requisitos establecidos por las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos [7, 8].

Para lograr su estricto cumplimiento se garantizan los siguientes recursos:

- personal calificado y entrenado,
- instalaciones y locales,
- equipos y servicios,
- materiales, envases y etiquetas correctas,
- procedimientos e instrucciones aprobados,
- almacenamiento y transportación adecuados,
- personal, laboratorios, y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción.

Mediante un sistema de autoinspecciones y/o auditorías de la calidad se evalúan periódicamente la aplicabilidad y efectividad del Sistema de Aseguramiento de la Calidad.

El Control de la Calidad dentro de la Unidad de Garantía de la Calidad contempla lo referente al muestreo, especificaciones, ensayo, documentación y liberación que aseguren que los ensayos necesarios a las materias primas, materiales de envase y embalaje y producto terminado, se efectúen, para que puedan ser liberados con la calidad apropiada.

El área de Control de la Calidad es independiente del área de Producción y otras áreas y se encuentra bajo la autoridad de una persona con la calificación y experiencia adecuada. Esta área cuenta con instalaciones donde se realizan los ensayos de las materias primas, material de envase y producto terminado según lo establecido en las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos [8]. Además, todos los métodos de ensayos se encuentran validados, lo que aporta un alto grado de seguridad en los resultados previstos especificados [13].

Se deben desatacar otras funciones que tiene el área de Control de la Calidad como son:

- realizar el control de la estabilidad de los productos,
- participar en la investigación de quejas y reclamaciones relativas a la calidad del producto,
- conservar las muestras de retención.

El área de producción se encuentra constituida por dos locales, uno destinado a la generación del gas ozono y el otro a la producción de los medicamentos. Estos locales se encuentran contruidos para facilitar las operaciones que se realizan en ellos. Su disposición y diseño tienden a minimizar el riesgo de errores y permiten una limpieza efectiva, a fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedades que puedan afectar la calidad de los medicamentos. Estos dos locales se encuentran debidamente ventilados con controles de aire y humedad, además de poseer buena disposición e iluminación.

En el local de generación se encuentra ubicado el equipo generador de ozono fabricado en el propio Centro, el cual tiene señalizados los flujos de aire, agua y ozono. Todos los instrumentos de medición se encuentran calibrados y/o verificados lo que permite su adecuado funcionamiento.

El área de Mantenimiento se encuentra integrada por un personal altamente calificado el cual desarrolla las siguientes funciones:

- mantenimiento preventivo programado y en caso de roturas y averías de los equipos,
- tramitación de la calibración y/o verificación de todos los instrumentos de medición que intervienen en la producción.

El área de administración se ocupa del almacenamiento de las materias primas, material de envase y producto terminado, de la limpieza ordinaria y especializada de los locales, y de la venta y distribución del producto terminado.

El área de Seguridad Industrial mediante un Manual de Seguridad generaliza la tendencia a considerar la Calidad y la Seguridad como un todo y persigue no sólo la ausencia de riesgos, sino el propio confort y satisfacción del trabajador como vía para la obtención de la calidad y la mejora de la productividad. Esta área se ocupa de la atención sanitaria a los trabajadores, el control de vectores, las inspecciones de seguridad a las diferentes áreas y la investigación de accidentes durante la producción.

El personal involucrado en el Sistema de Calidad del Centro de Investigaciones del Ozono (Fig. 1), cuenta con capacitación técnica, experiencia y entrenamiento sobre la base de un programa escrito que garantiza la calidad de los medicamentos según las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. La capacitación del personal es sistemática y su efectividad se evalúa periódicamente quedando constancia escrita en un expediente habilitado para cada trabajador.

La documentación y los programas de apoyo son parte esencial del Sistema de Gestión de la Calidad y se encuentran relacionados con cada una de las partes de las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos [6, 8].

La documentación en el Centro de Investigaciones del Ozono tiene los siguientes propósitos:

- prevenir errores,

- asegurar que todo el personal relacionado con la fabricación conozca lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo,
- expresar las especificaciones para todas las materias primas, materiales de envase y productos terminados, así como los métodos de fabricación e inspección,
- garantizar que el personal responsabilizado tenga a su alcance toda la información necesaria para decidir sobre la aprobación de un lote,
- constituir la historia completa de los medicamentos que permita realizar una exhaustiva investigación ante cualquier sospecha de calidad deficiente,
- lograr la uniformidad en la forma de redactar y dar formato a los documentos que forman parte del sistema.

En general, el Sistema de Calidad del Centro de Investigaciones del Ozono cuenta con Procedimientos Normalizados de Operación, distribuidos entre todas las áreas, lo cual garantiza todas las operaciones de manera uniforme, además, de tener los siguientes documentos:

- un documento legal para el ejercicio de la producción de los medicamentos denominado Manual de Calidad,
- un Expediente Maestro para cada medicamento,
- especificaciones para las materias primas, materiales de envase y producto terminado.

El Sistema lo integran también diferentes programas de apoyo como son:

- Programa de Higiene.
- Programa de Mantenimiento, Calibración y/o Verificación.
- Programa de Capacitación.
- Programa de Compras y Contrataciones.

Estos programas establecen por escrito pautas y requisitos indispensables para mantener la calidad de los medicamentos.

Todas las operaciones involucradas en la preparación de los medicamentos desde la recepción de las materias primas y materiales de envase, hasta el envase final, aprobación y liberación por la Unidad de Gestión de la Calidad conllevan a los productos terminados OLEOZON® Tópico y OLEOZON® Oral.

Estos productos terminados son distribuidos mediante una adecuada rotación de los lotes, tomando las precauciones necesarias para preservar la integridad de los envases, manteniendo la temperatura de conservación entre 2 y 8 °C, lo cual es requisito fundamental para mantener la eficacia y la seguridad del producto.

Los productos son distribuidos a los clientes identificados como Instituciones Nacionales de Salud y población en general, siguiendo la vía o canal de distribución siguiente: Fabricante a Consumidor Final en el propio Centro.

El sistema de distribución tiene la posibilidad de recibir cualquier queja o reclamación relativa a los productos defectuosos o sospechosos de serlo, los cuales serán objeto de una profunda revisión hasta verificar la efectividad y/o calidad del producto.

El Sistema de Calidad del Centro de Investigaciones del Ozono ha sido inspeccionado varias veces por la autoridad nacional regulatoria (CECMED) y comprobada su eficacia, lo que ha conllevado a que se otorgue en febrero del año 2004 la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas y la Licencia de Fabricación por un término de cinco años a los medicamentos OLEOZON® Tópico y OLEOZON® Oral.



Se comprobó la activa participación de la dirección, en la unidad de propósitos y la orientación que lleva a cabo el Sistema de Calidad establecido por la acción, unión y participación del personal. Los objetivos establecidos por este sistema en cuanto a la mejora continua del mismo pretenden como política, mantener las Buenas Prácticas de Fabricación para los medicamentos OLEOZON® Tópico y OLEOZON® Oral.

Los trabajadores de base del Sistema de Gestión de la Calidad son la esencia del sistema y su implicación y entrega total ha permitido el uso de sus capacidades, partiendo de los conocimientos adquiridos mediante el programa de capacitación y la existencia de un ambiente adecuado de trabajo, lo que ha permitido el sobrecumplimiento de los planes de producción con la calidad requerida y la satisfacción del cliente.

En la Fig. 4, se muestra un gráfico que representa las producciones realizadas en la pequeña planta del Centro, del medicamento OLEOZON® Tópico durante los cuatro últimos años. Se puede constatar que a partir del año 2004 que fue implementado el Sistema de Gestión de la Calidad, la producción de este medicamento ha aumentado en un 25 y 75% comparada con la producción de año 2003 y en un 100 y 150% al ser comparada con las del año 2002. Este resultado se debe a un aumento en la calidad del producto lo que se traduce en una mayor satisfacción del cliente.

Estos resultados han sido obtenidos gracias al liderazgo y el plan estratégico de la alta dirección del Centro, donde sus líderes tienen suficientes conocimientos técnicos, información de calidad y experiencia, para que los objetivos trazados para el sistema sean seguidos por el colectivo, cuyo resul-

tado final es la calidad del producto y la satisfacción del cliente.

Los integrantes del Sistema de Gestión de la Calidad son los consumidores, trabajadores, proveedores y distribuidores. Estos elementos contribuyen dentro del Sistema el desarrollo completo de sus potencialidades y permiten aprovechar al máximo las habilidades para conseguir los objetivos del mismo y la excelencia de la calidad.

En el país, la protección al consumidor, en este caso paciente, se ha convertido en una premisa fundamental, por lo que es de gran importancia el establecimiento y mantenimiento de una infraestructura adecuada que permita formular, aplicar y vigilar el funcionamiento de la política de protección al consumidor. En el Centro, el Sistema de Calidad tiene como uno de sus objetivos fundamentales la calidad del producto final para la satisfacción de los clientes en este caso el paciente, los hospitales, policlínicos y las empresas distribuidoras.

Uno de los aspectos fundamentales en la calidad del producto final es el envase, etiquetado y embalaje del mismo. Al inicio de la implantación del Sistema de Calidad, uno de los aspectos a mejorar para satisfacer y proteger al cliente fue el material de envase de los productos. Es responsabilidad del fabricante de medicamentos, como parte del desarrollo farmacéutico, diseñar y realizar estudios de estabilidad apropiados que permitan obtener una información segura de la calidad de una formulación y un envase adecuado durante el tiempo y bajo la influencia de las condiciones de almacenamiento a que es sometido. Esta información le permitirá proponer el período de validez durante el cual pueda utilizarse con absoluta seguridad [14, 15].

Bajo estas premisas de los ensayos de estabilidad establecidas por la autoridad reguladora CECMED, para la solicitud de los registros del OLEOZON® Tópico en las afecciones de Epidermofitosis e Impétigo y del OLEOZON® Oral para las giardiasis, se presentó un estudio de estabilidad en frascos de vidrio de 30 mL, el cual podía ser almacenado por 18 meses a una temperatura de 2 a 8 °C, lo cual permitió entre otros estudios que se otorgaran los Registros Sanitarios de ambos medicamentos [16, 17].

El frasco de vidrio de 30 mL de color ámbar (Fig. 5), con tapa de baquelita de color negro y retapa de polipropileno, presenta el inconveniente de que se sale con facilidad, derramándose el producto dentro del envase secundario (estuche) o dentro del embalaje primario (caja de cartón ondulado), también por la manipulación puede romperse si se cae algún frasco al piso o se cae alguna caja de cartón ondulado, la cual tiene un contenido de 42 frascos del producto. Otro aspecto que hay que señalar es que cuando el paciente va a manipular el producto tiene que hacerlo directamente dentro del frasco, pudiéndose contaminar el contenido del mismo. Además la adquisición de los envases de vidrio de 30 mL se realiza a través de un contrato por importación, lo que encarece el costo de producción del producto.

Todos estos inconvenientes en la dispensación de los productos en frascos de vidrio de 30 mL van en detrimento de la calidad del producto, lo cual trae aparejada la insatisfacción del cliente. Este resultado motivó a los líderes y a la alta dirección del sistema a buscar fórmulas que garantizaran resolver este problema, por lo que se realizó un estudio de estabilidad por 18 meses a temperatura de 2 a 8 °C en frascos

plásticos de polietileno de baja densidad (PEBD), el cual arrojó resultados satisfactorios desde el punto de vista químico, donde se midieron los parámetros de índice de peróxidos, índice de acidez, viscosidad, concentración de aldehídos y aspecto organoléptico, además de las pruebas de esterilidad microbiológica. Se comprobó que durante los 18 meses a una temperatura de 2 a 8 °C el OLEOZON® Tópico y el OLEOZON® Oral son estables en los dos envases estudiados, frascos de vidrio y de polietileno de baja densidad, además se comprobó su esterilidad microbiológica al inicio y final del estudio.

Al ser comparados los frascos de vidrio con los de PEBD se comprobó que estos últimos, de fabricación nacional, resultan más económicos, son de fácil manipulación, pues tienen menor peso, sellan mejor al cierre y son menos frágiles. Los frascos plásticos de PEBD presentan como ventaja adicional que tienen una tetina gotero unida a la boca del frasco por lo que es muy fácil la aplicación del producto sobre la lesión, y el paciente no tiene que interactuar con el producto directamente. Estos resultados permitieron que CECMED otorgara los certificados de modificación de registro sanitario por envase a los productos OLEOZON® Tópico y OLEOZON® Oral y que ambos productos puedan envasarse en los frascos plásticos de polietileno de baja densidad lo que mejora extraordinariamente su presentación, los costos de producción, el cumplimiento de los plazos de entrega, la capacidad de respuesta ante determinada solicitud y la calidad del producto, lo que se corresponde con la satisfacción del cliente.

Este resultado permite que se mantenga en equilibrio el producto con la satisfacción del cliente y de todas las partes interesadas

como son: el propio personal del sistema, los proveedores, las agencias regulatorias y la sociedad en general.

## Conclusiones

En el seguimiento realizado al Sistema de Calidad, se comprobó su eficacia a través de la autoridad nacional regulatoria CECMED, mediante la obtención de las Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y las Licencias de Fabricación por cinco años para ambos medicamentos, el Registro del medicamento OLEOZON® Oral, la renovación del Registro del OLEOZON® Tópico y las modificaciones de los Registros Sanitarios en el caso del OLEOZON® Tópico por adición de un uso y en el caso de los dos medicamentos por adición de otro tipo de envase. Además, la mejoría en este sistema se logró gracias al liderazgo alcanzado por la alta dirección y sus líderes, estableciéndose otra posibilidad de envase para el producto final, lo que mejoró la calidad del mismo y de esta forma la satisfacción del cliente.

## Referencias bibliográficas

- [1] Lezcano I, Núñez N, Gutiérrez M, Molerio J. Actividad *in vitro* del aceite de girasol ozonizado OLEOZON® frente a diferentes especies bacterianas. Revista CENIC Ciencias Biológicas 27, 46, 1996.
- [2] Díaz M, Lezcano I, Molerio J, Hernández F. Spectroscopy characterization of ozonides with biological activity. Ozone Science and Engineering, 23(1), 35, 2001.
- [3] Lezcano I, Molerio J, Regüíferos M.G, Contreras R, Roura G, Díaz W. Actividad *in vitro* del OLEOZON Frente a Agentes Etiológicos de Infecciones en la Piel, Rev. CENIC Ciencias Biológicas 29(3), 209, 1998.
- [4] Menéndez S, Molerio J, Eng L, Díaz R., Fernández LA, Gómez M. Aceite de girasol ozonizado para uso terapéutico. Patente nacional CU 279, 2002.
- [5] Hernández F, Díaz M, Menéndez S, Zamora Z, Ledea O, Calunga JL, Méndez I, Hernández D, Borrego A, González M, Fernández H, González Y, Jardines D, Molerio J. Registro Sanitario del medicamento OLEOZON® Oral No. M-04-140-P01 Agosto del 2004.
- [6] Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 16-2000.
- [7] Guías de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Comunidad Económica Europea No.19, 1992.
- [8] Buenas Prácticas de Producción Farmacéutica NC 26-211, 1992.
- [9] Díaz M, Nicolás PD, Fernández H, Hernández R, Martínez G, Mora C, et al. Sistema de Calidad para la Producción de Medicamentos a Base de Aceites Ozonizados. Rev. Normalización. 1, 30, 2006.
- [10] Álvarez M, Cuellar R, Rodríguez N et al. Documentando diagnosticadores en el Centro de Inmunoensayo. Normalización 2, 30, 2002.
- [11] Buró Regulatorio para la protección de la Salud Pública. Resolución No. 01/2002.
- [12] Guerra RM, Mishina A, Hernández M, Álvarez R. Autoevaluación y mejora continua de la calidad. Normalización, 2002.
- [13] Díaz M, Nicolás PD, Ledea O, Díaz W, Bataller M, Fernández LA, et al. Validación del Proceso productivo del medicamento OLEOZON® tópico, obtención de la Licencia de Producción. XIV Forum Nacional de Ciencia y Técnica. Enero 2003. Cuba. Categoría de Mención.
- [14] CECMED. Proyecto de Regulación. Requerimientos para los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. 1999.
- [15] Stability consideration in dispensing practice. USP XXIII, 1191, Pág. 1995. USA. 1995.
- [16] Hernández H, Díaz M, Menéndez S, Zamora Z, Ledea O, Calunga JL, et al. Registro Sanitario del medicamento OLEOZON® Oral No. M-04-140-P01 Agosto del 2004.
- [17] Menéndez S, Molerio J, Díaz W, Lezcano I, León F, Ledea O, et al. Registro sanitario sobre la aplicación del aceite de girasol ozonizado OLEOZON en la epidermofitosis. No.1498, 1999.

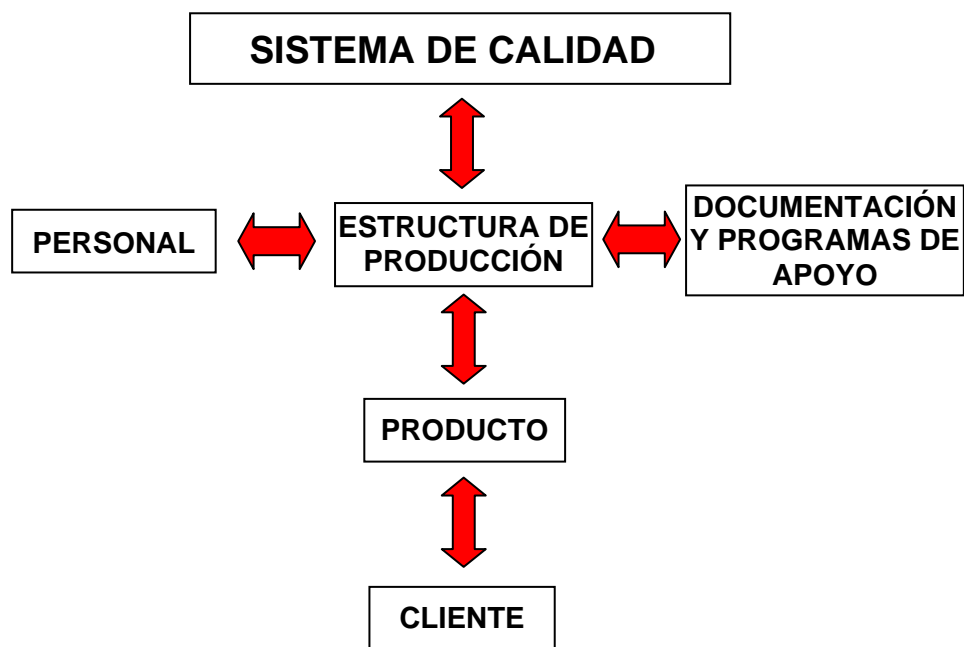


Fig. 1. Esquema del Sistema de Calidad del Centro de Investigaciones del Ozono.

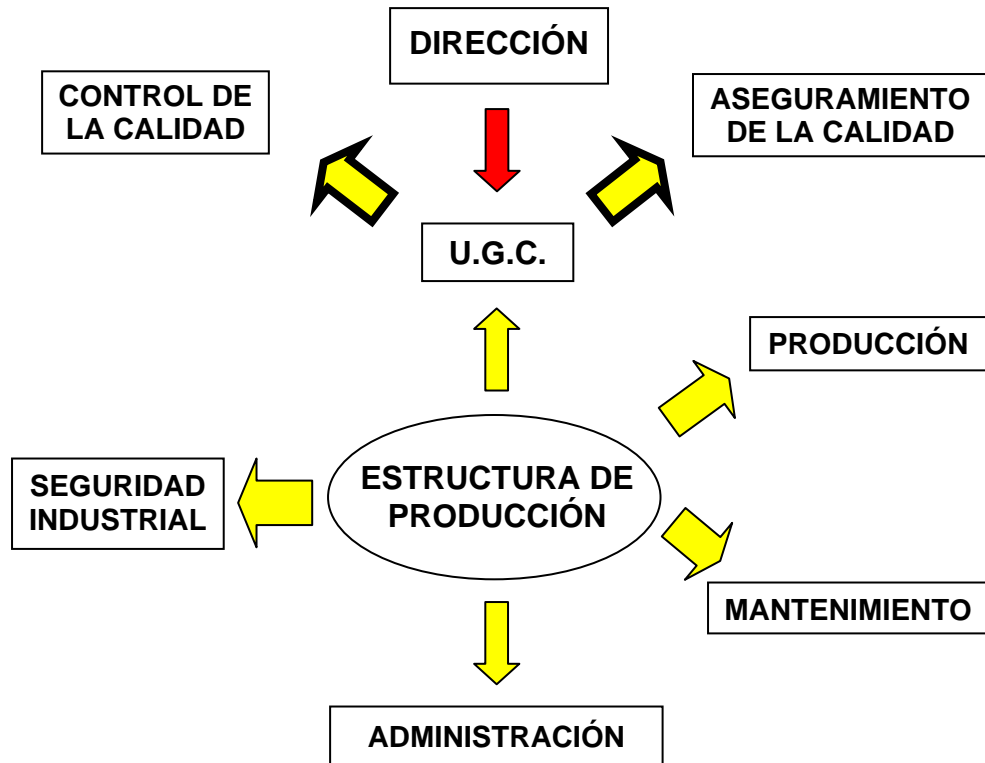


Fig. 2. Organigrama de Producción del Centro de Investigaciones del Ozono.

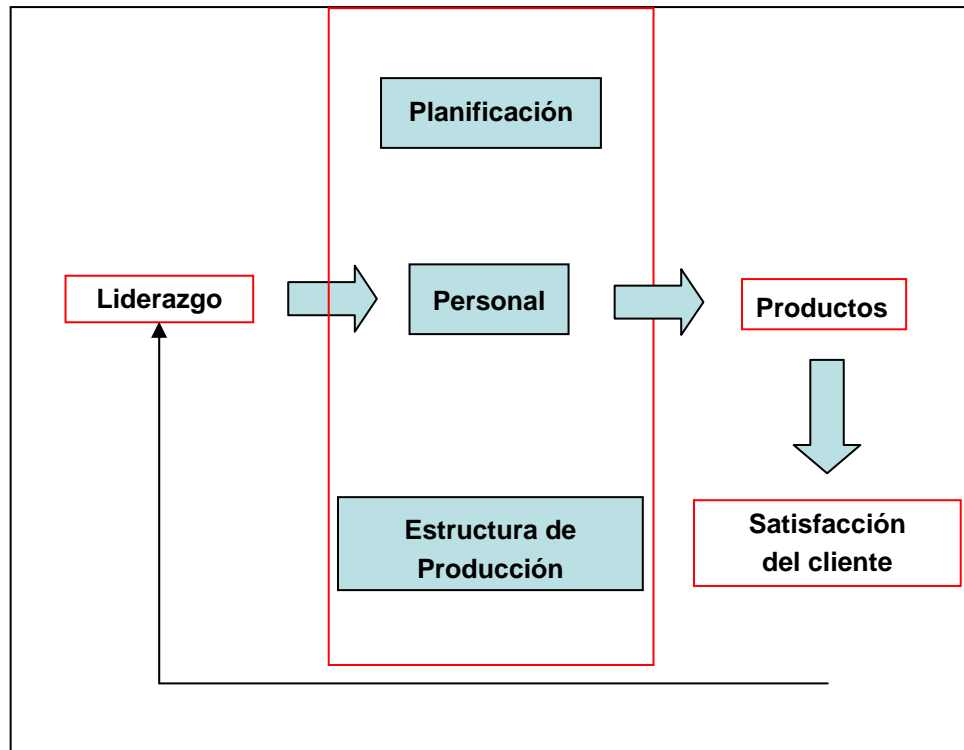


Fig. 3. Enfoque al cliente.

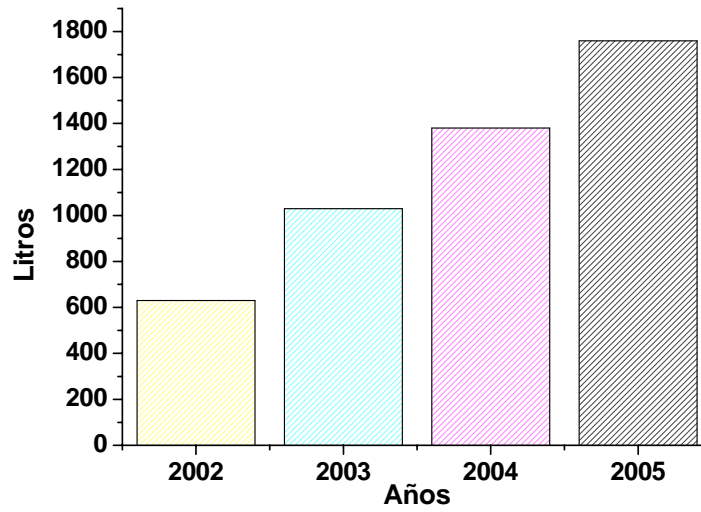


Fig. 4. Producciones de OLEOZON® Tópico correspondientes al período 2002-2005.



Fig. 5. Frascos de vidrio de 30 mL de OLEOZON® Tópico y OLEOZON® Oral.

## GENERALIZACIÓN DE LA BOLETA DE NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA DE FALLAS DE CALIDAD Y EFECTIVIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Raúl Yañez Vega, Grethel Ortega Larrea, Mireya Coimbra Reyes, Ivón Pauste Cedeño, Roberto Peraza Rodríguez

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

### Resumen

Como es conocido en la mayoría de los países del mundo existen sistemas de notificación voluntaria que vigilan el uso y los efectos de los fármacos, con la amplia participación de los profesionales sanitarios. En ese sentido, el país ha alcanzado importantes logros en los últimos años, siendo la vigilancia post-comercialización de medicamentos de uso humano una función básica inherente a toda Autoridad Reguladora de Medicamentos.

En el presente trabajo se brinda, como parte de la generalización de la “Boleta de Notificación Voluntaria de Fallas de Calidad y Efectividad a Medicamentos de Uso Humano”, una propuesta de mejora de la misma utilizando un modelo de gran versatilidad y muy bajo costo que permite al profesional sanitario la comunicación de las fallas de calidad y efectividad de los medicamentos en la práctica clínica habitual aprovechando las virtudes que brinda la comunicación por vía electrónica e Internet, lo que permite superar algunas de las desventajas de esta modalidad de vigilancia; garantizándose la inmediatez necesaria para la adopción de las medidas sanitarias de seguridad por parte del CECMED y la disseminación de las mismas, con la consiguiente repercusión para la salud pública de la población.

Los resultados encontrados permiten concluir que este tipo de boleta electrónica de vigilancia es una alternativa necesaria, viable y de muy bajo costo de operación que permitirá aumentar los estándares de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en el territorio nacional.

**Palabras Claves:** notificación voluntaria, fallas de calidad, fallas de efectividad, vigilancia post-comercialización.

### Introducción

La inquietud por la calidad de los medicamentos es tan antigua como los medi-

camentos mismos. Escritos que datan del siglo IV AC advierten sobre los peligros de los medicamentos adulterados y, en el siglo I DC, el médico griego Dioscórides identificó estos productos y recomendó su detección. A pesar de los adelantos realizados en el transcurso de los años, esta inquietud no ha desaparecido.

La necesidad de controlar las actividades de la industria del medicamento, ha ido en aumento con el desarrollo progresivo de la misma, con los avances en materia de atención de la salud y con las consecuencias de orden social y económico que ha provocado el consumo de sus productos.

Durante las últimas décadas la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha insistido en la necesidad de una política definida en materia de abastecimiento, disponibilidad y accesibilidad de los medicamentos, así como, en un control de los estándares de calidad, seguridad y eficacia de los productos que circulan en el mercado, una vez que estos hayan obtenido su correspondiente autorización para ser comercializados. En prácticamente todos los países desarrollados y en un número importante de países en vía de desarrollo, se encuentran implantados, con mayor o menor nivel de complejidad, programas, sistemas o métodos, para el control post-comercialización, de aquellos medicamentos que han recibido la autorización sanitaria por parte de la Autoridad Reguladora



de Medicamentos (ARM) correspondiente para ingresar al mercado [1, 2].

Estos programas son el complemento del proceso de control que se inicia con los procedimientos de registro del medicamento y permiten, una vez que este ha sido aprobado para su uso, dar seguimiento sistemático a los estándares de calidad aprobados, ver si se mantienen consistentemente en el tiempo, verificando sus condiciones de eficacia e inocuidad en la práctica clínica habitual [3].

En el país existe un sistema de vigilancia nacional de las reacciones adversas de los medicamentos de uso humano que en los últimos años ha obtenido resultados relevantes que han sido reconocidos en el ámbito internacional [4]. Además, se cuenta con una ARM calificada y con experiencia en la actividad de control [5].

Con relación a esta función reguladora, la política farmacéutica nacional relacionada con el control estatal de la calidad de medicamentos y diagnosticadores formulada en el año 2000, declaró la "vigilancia sobre la calidad de los medicamentos" como parte de la misión del CECMED y reconoció dentro del Programa Nacional la vigilancia post-comercialización, con el objetivo de participar activamente en las actividades relacionadas con la misma y de las reacciones adversas y otros efectos nocivos a la salud provocados por los medicamentos cuya circulación hubiese sido autorizada en el territorio nacional". Para ello identificó 5 grupos de acciones dirigidas a la verificación de la calidad en el mercado, utilización oportuna de la información obtenida a través del sistema de detección, el retiro del mercado de los productos que no cumplieran las especificaciones, el control de las importaciones y la implementación de las medidas preventivas necesarias [6].

Por otra parte, en los últimos años el CECMED ha desempeñado un papel protagónico en las investigaciones relacionadas con problemas de calidad, seguridad y eficacia a nivel nacional, se desarrollan propuestas reglamentarias para el control de las importaciones, donaciones y la publicidad de medicamentos. Además, recientemente se ha implantado el Sistema de Licencias de Operaciones Farmacéuticas que acoge a los fabricantes, distribuidores, importadores y exportadores de medicamentos, lo que representa una etapa cualitativa superior para el control de los mismos. Algunos de estos factores considerados pueden contribuir a la proliferación de la utilización de medicamentos falsificados, adulterados o de calidad inferior a los estándares, por lo que se ha considerado necesario y factible un proyecto de vigilancia y control de la calidad y eficacia de los medicamentos de uso humano [7].

La comercialización de estos productos farmacéuticos deficientes es internacionalmente grande y afecta en mayor o menor medida a todos los países. En los últimos años esta práctica ha alcanzado niveles tan elevados que ha demandado de la atención de muchos gobiernos y de la OMS [8].

La seriedad del problema se refleja en las noticias que periódicamente difunden la OMS y la OPS (Organización Panamericana de la Salud) para alertar a las autoridades sobre la existencia de productos alterados y la necesidad de retirarlos del mercado. Entre otros, puede citarse el caso de la detección de partículas negras en un lote de ampollas de gentamicina (80 mg/mL) en Alemania en 1997 y, en el mismo año, el caso de ciertos hemoderivados, como el factor VIII de la coagulación y la inmunoglobulina humana, que se reti-

raron del mercado francés porque se dudó de la idoneidad de los donantes [9, 10].

En muchos países, al igual que en Cuba, los medicamentos deben disponer de registro sanitario antes de autorizar su comercialización para garantizar su calidad, seguridad y eficacia [11]. Sin embargo, cuando desafortunadamente estos mecanismos de control son violados se pueden suministrar medicamentos que presenten incumplimientos en las especificaciones de calidad y crear las condiciones para la infiltración de medicamentos falsificados en los canales legítimos establecidos [12].

De acuerdo a todo lo anterior, el objetivo de este trabajo es la generalización de la “Boleta de Notificación Voluntaria de Fallas de Calidad y Efectividad a Medicamentos de Uso Humano”, una boleta electrónica que facilita y optimiza la vigilancia de las fallas de calidad y efectividad de los medicamentos contribuyendo al establecimiento del Sistema de Vigilancia Post-comercialización del CECMED en la República de Cuba.

### Materiales y métodos

Se partió de la Boleta de Notificación de Fallas de Calidad y Efectividad a Medicamentos de Uso Humano, en formato impreso y se tuvieron en cuenta los resultados de la prueba piloto con esta boleta.

Para la confección de la boleta se utilizó la interfaz de manejo de aplicaciones web Macromedia Dreamweaver MX, basada en lenguaje HTML con script incorporado de Java.

Se utilizó la metodología de notificación voluntaria de profesionales sanitarios y el seguimiento de los medicamentos en la práctica clínica habitual, desempeño terapéutico y fallas de calidad.

### Resultados y Discusión

Como resultado de la implementación de un programa de vigilancia y control de la calidad del CECMED y de la generalización de la “Boleta de Notificación Voluntaria de Fallas de Calidad y Efectividad a Medicamentos de Uso Humano” que ha sido probada en la cadena del medicamento, se diseñó, una boleta electrónica como una propuesta de mejora de la misma, utilizando un modelo de gran versatilidad y muy bajo costo que sirve de base a un programa de notificaciones espontáneas de sospechas de fallas en la calidad y efectividad terapéutica (calidad inferior a las normas establecidas) de los medicamentos de importación o de producción nacional, que alcance todos los niveles de atención y servicios que brinda el MINSAP y otras entidades corporativas.

La forma de distribución es sencilla a través de la página web y correo electrónico como archivo adjunto en formato HTML, con un tamaño de alrededor de 100 kbytes. La información recolectada se envía automáticamente vía correo electrónico a una cuenta destinada al efecto.

La boleta de recolección de las notificaciones de las fallas de calidad y efectividad por vía electrónica, permite alentar a los trabajadores de salud a notificar las sospechas utilizando un modelo de notificación fácil de llenar lo que permite superar algunas de las desventajas de esta modalidad de vigilancia (infranotificación, ausencia de modelos de notificación, falta de retroalimentación con el profesional), garantizar la inmediatez necesaria para la adopción de las medidas sanitarias de seguridad por parte del CECMED y la disseminación de la mismas, con la consiguiente

te repercusión para la salud pública de la población.

Esta propuesta dispone de un instructivo muy sencillo que brinda información al profesional sobre la forma de proceder al notificar la falla de calidad o efectividad detectada.

La boleta consta de dos partes fundamentales una que permite evaluar las fallas de calidad y otra destinada a las fallas de efectividad terapéutica, además de otros datos generales sobre la ubicación del problema detectado, el profesional notificador y datos generales relativos al medicamento con la falla detectada (Fig. 1).

Se utilizaron técnicas con el objetivo de facilitar y validar la introducción de los datos de diferentes campos ya que el notificador solo tiene que seleccionarlos de una lista y no introducirlos, evitando la presencia de errores; por ejemplo listas de las provincias, nombres de medicamentos, unidades posológicas, nombres de fabricantes, vías de administración, condiciones de almacenamiento. No obstante, la boleta deja abierta la posibilidad de que el notificador incorpore información en el caso en que no esté listada.

Estas informaciones se tomaron de fuentes validadas como, las regulaciones y datos del Departamento de Inspecciones del CECMED y la información del Formulario Nacional de Medicamentos.

Se utilizan otras técnicas de validación de información como campos lógicos que debe marcar el notificador siguiendo el orden de la boleta y que a su vez activan o desactivan otros campos. Esto representa una ventaja tanto para el que notifica la falla de calidad o efectividad como para el CECMED, ya que solo se recibirán por vía electrónica los datos necesarios de la noti-

ficación. También se da la posibilidad de escoger varias opciones o una sola en dependencia del caso, por ejemplo, en el campo de fallas de calidad se brinda la posibilidad de escoger varias fallas y dentro de fallas de efectividad, en el desenlace de la falla, escoger una sola.

Por otra parte, se da la posibilidad de retroalimentación con el profesional, ya que puede incluir observaciones adicionales sobre cualquier dato de interés que considere importante, solicitar información y notificar si puede enviar muestras del producto.

Es importante señalar que aunque la boleta persigue identificar fallas de calidad y efectividad, podría servir para identificar posibles interacciones medicamentosas, inadecuadas prácticas de utilización de los medicamentos o terapéuticas en los pacientes y la presencia de productos falsificados o adulterados en los canales de distribución.

Se presentan los resultados de 32 notificaciones recibidas en el primer cuatrimestre del 2006:

Del total de 32 notificaciones, sólo una se refirió a fallas de efectividad (Fig. 2); la gran mayoría correspondió a productos nacionales (Fig. 3). Las formas farmacéuticas de tabletas y de inyectables fueron las más comunes (Fig. 4).

Las principales fallas de calidad referidas fueron: cambio de color, reblandecimiento, problemas en la etiqueta, rótulo o envase, y apelmazamiento (Fig. 5). Las mismas se asociaron a 24 medicamentos y 58 lotes.

Se realizó un análisis de las Medidas Sanitarias de Seguridad adoptadas en el período de enero a junio del 2006, detectándose que del total de 27 resoluciones emitidas por el área en el periodo, al menos 8, fue-

ron motivadas por las notificaciones recibidas a través de la boleta y se asociaron a la retirada y destrucción de 27 lotes de 8 medicamentos, tanto de producción nacional como de importaciones.

### Conclusiones

El sistema de vigilancia descrito, en el que se utiliza una boleta electrónica,

- es una alternativa necesaria para el CECMED, viable y de costo de operación insignificante con relación a los sistemas que tradicionalmente se utilizan;
- permite dotar al CECMED de una gran fuente de información de los medicamentos comercializados en el territorio nacional, aumentando el nivel de alcance de su acción reguladora;
- posibilita aumentar los estándares de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en el territorio nacional.

### Referencias Bibliográficas

- [1] Programa de detección de fallas de calidad en los medicamentos comercializados. Rev Panam Salud Publica vol.6 n.3 Washington Sept. 1999.
- [2] Organización Panamericana de la Salud. Programa MEDWatch: una innovación (Estados Unidos de América). Bol Oficina Sanit Panam 1994; 116(1):69.
- [3] Organización Panamericana de la Salud, Fundación Panamericana para la Salud y la Educación (PAHEF). Medicinas genéricas: ¿se puede garantizar la calidad?. Medicamentos y Terapéutica 1997;1(16):1-4.
- [4] Giset Jiménez López, Francisco Debasa García, Blanca González Delgado, Jenny Ávila Pérez, Julián Pérez Peña. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm v.40 n.1 Ciudad de la Habana ene.-abr. 2006.
- [5] Resolución Ministerial No. 73. Política Farmacéutica Nacional relacionada con el control estatal de la calidad e los medicamentos y diagnosticadotes. Ministerio de Salud Pública, Ciudad de la Habana, 2000.
- [6] Resolución Ministerial No. 170. Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Ministerio de Salud Pública, Ciudad de la Habana, 1989.
- [7] Resolución Ministerial No.01/2002. Reglamento sobre el sistema de Licencias de Operaciones Farmacéuticas. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, Ciudad de la Habana, 2002.
- [8] Counterfeit Drugs report of a joint WHO/IFPMA Whorkshop. Geneva, Whorld Health Organization, 1992.
- [9] Organización Panamericana de la Salud. Hemoderivados: retiro del mercado por dudas sobre la idoneidad de los donantes (Francia). Rev Panam Salud Publica 1997; 2(4):281.
- [10] Organización Panamericana de la Salud. Mitoxantrona: retiro del mercado de varios lotes defectuosos (aviso) (Reino Unido). Bol Oficina Sanit Panam 1994; 117(4):345-346.
- [11] Resolución No. 169/2000. Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. MINSAP. Ciudad de la Habana, 2000.
- [12] Guidelines on the WHO certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty fourth report. Geneva, Whorld Health Organization, 1996, Annex 10.

Boleta - Microsoft Internet Explorer

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Búsqueda Favoritos

Dirección [http://www.cecmed.sld.cu/Docs/VigPC/Boleta\\_Calidad.htm](http://www.cecmed.sld.cu/Docs/VigPC/Boleta_Calidad.htm) Ir Vínculos

**Notificación de Sospecha de Falla de Calidad o Efectividad Terapéutica a Medicamentos**

**MINSAP**  
*Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos*

**Informe Confidencial**

Provincia:  Municipio:

Medicamento con Sospecha de Falla de Calidad o Efectividad

Nombre Genérico del Medicamento  Nombre Comercial

Otro medicamento (indicar abajo)

Fabricante	Unidad Posológica	Presentación	Lote	Vence	Código CUP
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Si es Otro Fabricante (indicar abajo) <input type="text"/>	Otra Unidad Posológica (indicar abajo) <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Dosis(ej/: g, mg, mg/ml, UI) <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Ha utilizado algún disolvente: si ☐ no ☐

Disolvente utilizado

Fabricante	Cantidad Utilizada(ml)	Presentación	Lote	Vence	Código CUP
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Condiciones de almacenamiento en que se encuentra:

Otra Temperatura (indicar abajo)

Sin condición específica

Número de unidades de un envase o lote con el problema detectado

**No Deje de Notificar por Desconocer Parte de La Información!!!**

Falla de Calidad : si ☐ no ☐ (si escoge 'no', no llenará el formulario inferior de fallas de calidad)

Cambio de Color ☐ Reblandecimiento ☐ Apelmazamiento(compactación) ☐

Alteración de Unidades: Peso/Volumen ☐

Dificultad para: Disolverse ☐ Diluirse ☐ Resuspenderse ☐

Fig. 1. Parte superior de la boleta de notificación de fallas de calidad y efectividad terapéutica. Disponible en: [http://www.cecmed.sld.cu/Docs/VigPC/Boleta\\_Calidad.htm](http://www.cecmed.sld.cu/Docs/VigPC/Boleta_Calidad.htm)

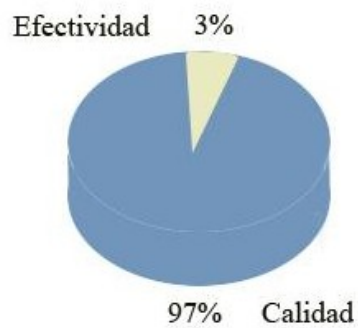


Fig. 2. Notificaciones recibidas según el tipo de falla.

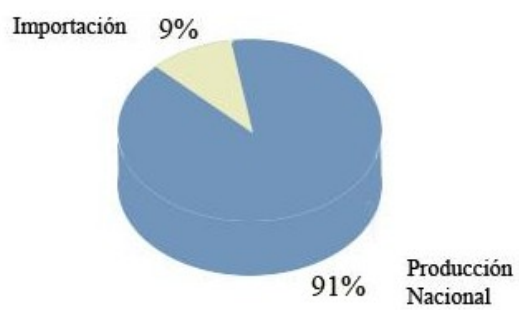


Fig. 3. Notificaciones recibidas según la procedencia del producto.

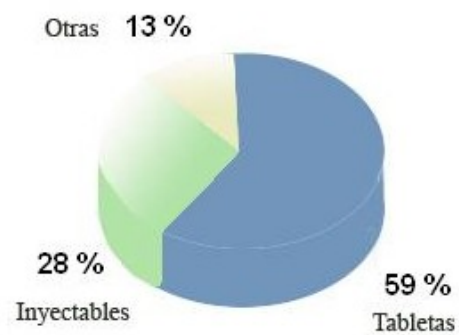


Fig. 4. Notificaciones recibidas según la forma farmacéutica.



Fig. 5. Notificaciones recibidas según el tipo de defecto de calidad.

## CONTROL SANITARIO DEL MOVIMIENTO DE MUESTRAS DE MATERIAL BIOLÓGICO. EXPERIENCIAS EN DOS AÑOS DE APLICACIÓN

Lisette Pérez Ojeda, Rafael Pérez Cristiá

Buró Regulatorio para la Protección de la Salud

### Resumen

Se presentan los resultados de dos años de aplicación del Control Sanitario del Movimiento Transfronterizo de Muestras de Material Biológico, establecido por Resolución Ministerial 132 del 2004. Este control ha permitido responder a una necesidad del país ante la comunidad internacional en relación con la protección de las fronteras contra las armas biológicas y fortalecer las actividades del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud como Autoridad Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Los resultados evidencian un incremento significativo del número de solicitudes, reflejo del perfeccionamiento del trabajo con la Aduana General de la República y la divulgación de este mecanismo de control. Existe mayor número de exportaciones de muestras: 67% del total de autorizaciones otorgadas, cuya finalidad es el diagnóstico y la investigación (42% y 37% respectivamente). Se destaca la necesidad de perfeccionar este mecanismo mediante un sistema más abarcador y detallado para los diferentes tipos de muestras de material biológico definidas.

**Palabras Claves:** Muestra de Material Biológico, Movimiento Transfronterizo, Autorización Sanitaria.

### Introducción

Los proyectos bilaterales de cooperación son una fuente de desarrollo para la investigación científica, que en muchos casos la apoya con recursos o tecnologías no disponibles en el país. Especialmente en el campo biomédico el país cuenta con numerosos proyectos de colaboración entre instituciones cubanas y extranjeras y muchos de ellos involucran el traslado de las muestras de un lugar a otro. Este movimiento a través de las fronteras está sometido a una serie de regulaciones interna-

cionales y entraña a su vez una serie de peligros, desde que se empleen muestras de pacientes cubanos con otros fines, no se respete la propiedad genética e intelectual, hasta el riesgo sanitario que supone el traslado de material biológico. Es por ello que en el año 2002, se firmó la Resolución Conjunta CITMA-MINSAP que establece las indicaciones para el análisis y aprobación de los proyectos de investigación relacionados con el genoma humano y el movimiento transfronterizo de muestras de material biológico [1].

Para llevar cabo lo dispuesto en dicho instrumento legal se creó una Comisión Conjunta encabezada por los titulares del Viceministerio de Asistencia Médica del MINSAP y del Viceministerio de Ciencia y Técnica de CITMA y compuesta por representantes de la Dirección Jurídica de los dos Ministerios, el Centro de Genética Médica, la Oficina de Donaciones y Proyectos del MINSAP, la Oficina Cubana de la Propiedad Industrial y el Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Esta Comisión se reúne periódicamente y analiza uno a uno los proyectos de investigación bilaterales que involucran manejo y traslado de muestras de material biológico, aprobándolos cuando cumplen los requisitos establecidos.

Según lo resuelto en dicho documento legal, se debe controlar también todo lo relacionado con el movimiento transfronterizo de muestras de material biológico y esta tarea compete a la Autoridad Nacional de



Vigilancia Sanitaria: el Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública (BRPS). El establecimiento de este control se hizo más necesario ante la presión internacional relacionada con la amenaza de utilización de armas biológicas por los diferentes países, siendo Cuba un punto de mira debido al reconocido desarrollo que posee en diferentes áreas de la investigación científica, en especial en la biotecnología.

Aprovechando la existencia de la Comisión Conjunta, que reúne especialistas de todas las instituciones que de una forma u otra están involucradas en el movimiento de las muestras en cuestión, y solicitando la colaboración de otros expertos de estas entidades, se estableció un mecanismo que permitiera controlar desde el punto de vista sanitario la salida y entrada al país de cualquier tipo de muestra de material biológico y dar una respuesta lo más rápida posible a esta necesidad nacional.

Este trabajo tiene como objetivo presentar el resultado de dos años de aplicación del control transfronterizo de muestras de material biológico, así como la documentación legal generada al respecto y sus necesarias proyecciones.

### Metodología

En una primera etapa se procedió a la identificación del estado del arte, especialmente la situación del país y las necesidades de regulación en este campo. Para esto se partió del trabajo de la ya citada Comisión Conjunta CITMA-MINSAP.

Una vez identificadas las necesidades y áreas de trabajo se dividieron las tareas en dos subcomisiones, siendo el BRPS participante en ambas, pues se decidió que por la experiencia en la actividad de regulación y por el alcance de su ámbito regula-

dor y fuerza legal fuera la institución que elaborara los documentos normativos. Se elaboró una Resolución Ministerial que establece el control transfronterizo de las muestras de material biológico por el BRPS y finalmente se procesaron los datos de todas las autorizaciones presentadas y otorgadas desde el año 2004 hasta el 31 de agosto del 2006, clasificándolas por tipo de movimiento y finalidad, contabilizando finalmente las instituciones de mayor incidencia en el movimiento de muestras.

### Resultados y Discusión

#### *Documentación Legal*

El trabajo en equipo arrojó como primer resultado la identificación de las necesidades y limitaciones que existían en el momento de comenzar a establecer las regulaciones, a saber:

- La Resolución Conjunta, único documento legal disponible hasta ese momento, se limitaba en su evaluación a proyectos que involucraban muestras que contenían material genético, pero existen numerosos proyectos de investigación en los que se trasladan muestras de material biológico que no necesariamente contienen este tipo de información, pero que de todas formas debían ser controladas pues suponen un riesgo sanitario.
- No estaba establecido explícitamente el concepto de muestra de material biológico, de manera que aquellos que debían someterse a las regulaciones que se proyectaban no tenían claro el alcance de las mismas.
- En muchos casos se realizaba traslado de muestras, no con fines de investigación científica, sino para diagnóstico y tratamiento de pacientes como parte de la colaboración entre instituciones de salud.

- Existía además la necesidad de establecer los requisitos técnicos para el manejo de las muestras (extracción, conservación, traslado y condiciones que deben cumplir los bancos donde serán conservadas) y no solo su control.

Se pasó entonces a planificar las etapas de trabajo. Por la apremiante necesidad de contar con regulaciones que dieran respuesta al problema planteado, se decidió que la primera etapa sería la elaboración de una Resolución Ministerial que dejara establecido el control sanitario del movimiento transfronterizo de las muestras de material biológico, responsabilidad que recayó sobre el BRPS. Por otra parte, un grupo de trabajo formado por especialistas del MINSAP revisaría y propondría los requisitos técnicos a cumplir para el manejo de muestras de material biológico.

Se elaboró y emitió la Resolución Ministerial 132 del 2004 que dejó establecido el control, por parte del BRPS, del movimiento de las muestras de material biológico a través de la frontera. En el cuerpo de dicha resolución se incluye la definición de lo que se considerará una muestra de material biológico:

“...se denominará muestra de material biológico a cualquier espécimen o porción procedente de seres vivos, tanto humano, animal o vegetal, que pueda tener o tenga repercusión en la salud humana”. En la misma Resolución se clasifican las mismas como se describe a continuación:

Líquidos biológicos: suero, plasma, sangre, saliva, lágrimas, orina, sudor, semen, exudados nasofaríngeos, vaginales, líquido céfalo raquídeo (LCR), extendido de líquidos biológicos, muestras liofilizadas y otros.

Células, tejidos, órganos y otros: dientes, placentas, pelo, ácidos nucleicos (ADN y

ARN), bloques de parafina, cortes de tejido, piezas de anatomía patológica, láminas de periferia (médula), fetos, cadáveres y otros.

Otras muestras de material biológico: biomodelos experimentales de origen humano, animal o vegetal.

Este documento establece además en un anexo toda la información que debe ser presentada para la solicitud de autorización de importación o exportación de las muestras, especificándose independientemente cada caso en particular:

1. Proyectos de Investigación
2. Diagnóstico o tratamiento de pacientes
3. Análisis de control de calidad
4. Específicamente los casos de trasplante de médula ósea que ya cuentan con un documento técnico elaborado por el Instituto de Hematología e Inmunología

Se establecen además criterios de protección para las muestras de ADN, definidos por el Instituto de Genética Médica de Cuba, que velará, entre otras cosas porque estén claramente establecidos y firmados los acuerdos de confidencialidad entre el investigador que lleva la muestra o es responsable del proyecto y la institución que representa.

La autorización otorgada por el BRPS, en ningún momento contradice o deroga cualquier otro tipo de autorización sanitaria que se requiera, como es el caso de las otorgadas por el Centro Nacional de Seguridad Biológica. En el caso de los proyectos de investigación, se mantiene vigente su análisis por la Comisión Conjunta CITMA-MINSAP, y es un requisito para el otorgamiento de la autorización sanitaria, que éstos hayan sido aprobados por la misma, quien envía al BRPS la Carta de Aprobación.

La Resolución Ministerial 132 del 2004, en el momento de emitida permitió dar una respuesta rápida y eficaz a la necesidad del país ante la amenaza de una acusación por terrorismo biológico, al mover a través de las fronteras muestras de cepas, anticuerpos y otras sustancias biológicas que en su mayoría forman parte de proyectos o trabajos de cooperación entre instituciones de salud e investigación; estableciendo un mecanismo de control sanitario que autoriza y registra cada muestra biológica que entra o sale del país, recogiendo los datos siguientes: institución solicitante, tipo de movimiento, cantidades de muestras (detalladas una por una), destino, finalidad, forma de transportación y conservación, vía de entrada o salida del país.

En el momento actual, y luego de dos años de aplicación, se hacen evidente sus limitaciones, como por ejemplo, establecer los detalles del control en el mismo cuerpo de la Resolución Ministerial, lo cual limita el desarrollo del sistema a medida que va avanzando, pues es en la práctica donde comienzan a identificarse detalles a tener en cuenta, pero como todo el sistema está respaldado por una Resolución Ministerial, todos los cambios deben hacerse mediante un instrumento jurídico de igual fuerza legal, lo cual ha retrasado la emisión de un nuevo documento más detallado.

En estos momentos está en fase de comentarios finales un Reglamento para el Control Transfronterizo de Muestras de material biológico, elaborado por especialistas del BRPS, el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí y el Instituto de Hematología e Inmunología, instituciones con gran experiencia y volumen de manejo y movimiento de muestras de material biológico, así como dos instructivos para la solicitud de Autorización de Importación y Exportación y la Manipulación de Mue-

tras de material biológico, respectivamente. Estos documentos perfeccionan el mecanismo de control establecido, así como dan respuesta a otras necesidades identificadas en el transcurso del trabajo conjunto. Por otra parte, y como siempre ocurre con las Autorizaciones Sanitarias, en un mismo proceso inciden diferentes instituciones, lo que se traduce en que los solicitantes deben obtener más de un permiso para presentar en Aduana y esto a veces demora el proceso, que en este caso puede incidir en la calidad de las muestras, pero que sigue siendo un punto neurálgico pues existen diferentes competencias que no pueden ser obviadas.

#### ***Resultados obtenidos en el período 2004-agosto 2006***

En la Fig. 1 aparecen la cantidad de autorizaciones de movimiento de muestras de material biológico concedidas desde el año 2004, hasta el 31 de Agosto del año 2006. Es válido aclarar que en ningún caso se negó la autorización, pues en el momento de recibir la solicitud se revisaba si faltaba alguno de los datos necesarios y hasta no tener toda la información no se recibía la solicitud.

Como se puede observar, en todos los años la mayor parte del movimiento corresponde a muestras que salen del país; esto se debe fundamentalmente a la gran cantidad de proyectos y convenios de colaboración que desarrollan las instituciones de salud e investigación con sus homólogos en el exterior, en los que está comprendido el análisis de las muestras fuera del país, principalmente por razones de recursos técnicos y materiales. Se evidencia una marcada tendencia al aumento del número de solicitudes proporcional al tiempo de aplicación de este control, igualándose prácticamente la cantidad de solicitudes del año 2005 con

el período enero-agosto del 2006. La razón principal de este incremento debe estar en el fortalecimiento de los vínculos entre la autoridad Sanitaria y la Aduana General de la República y a una mayor divulgación del mecanismo para sacar o entrar al país cualquier tipo de muestra de material biológico.

Otro aspecto considerado consistió en definir con qué finalidad se envían o entran al país las muestras, comprobándose que estos movimientos se realizan fundamentalmente con fines de diagnóstico e investigación (Fig. 2.); este comportamiento general se mantiene de igual forma en cada año de manera independiente.

Existen instituciones con una mayor incidencia en la solicitud de este tipo de autorización, lo cual está en correspondencia con las funciones que realizan, tal es el caso del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, que además de todos los proyectos en que participa, muchos de sus laboratorios son Centros de Referencias de la Organización Mundial de la Salud. De igual forma, el Laboratorio de Control Antidoping, por la gran cantidad de pruebas que realiza y los controles de calidad a que está sometido, es una institución con alta incidencia en las solicitudes de autorización de movimiento de muestras de material biológico, todo lo cual puede observarse en la Fig. 3.

No se muestra la estadística de las cantidades de muestras por tipo, debido a la consideración de que éste no es un dato representativo del procedimiento de control, pues una misma solicitud puede incluir más de un material biológico en dependencia del proyecto o embarque; aunque se puede mencionar que en mayor medida se trata de muestras de suero, orina y, en el caso del IPK, de cepas de diferentes microorganismos.

Para la adecuada identificación y consecución del trabajo se elaboró un registro que recoge los datos del procesamiento de las solicitudes aprobado y puesto en vigor por el Departamento de Aseguramiento de Calidad. Se identificó además la necesidad de contar con el procedimiento Normalizado de Operación, pero con fines prácticos se decidió elaborarlo cuando ya se ponga en vigor el nuevo reglamento que se encuentra en fase de revisión final.

### Conclusiones

Se elaboró un instrumento legal: (Resolución Ministerial 132 del 2004) que establece el Control Sanitario del Movimiento Transfronterizo de muestras de material biológico dando respuesta a la necesidad nacional. Se estableció además un mecanismo de control transparente que autoriza y registra cada salida o entrada de este tipo de muestras al país.

Durante el período del 2004 hasta agosto del 2006 se otorgaron 145 autorizaciones, de movimiento de muestras de material biológico, la mayoría de ellas (67%) correspondió a exportaciones de muestras. El movimiento de estas muestras tuvo en todo el período considerado como principal finalidad el diagnóstico (42%) y la investigación (37%). Las principales instituciones solicitantes fueron el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí y el Laboratorio Antidoping.

Por último, se identificó la necesidad de elaborar una regulación más detallada que, en forma de reglamento abarque todos los aspectos relacionados con las muestras de material biológico, así como los documentos normativos de procedimientos correspondientes, que en estos momentos se encuentran en fase de terminación.

Se recomienda concluir y presentar para su aprobación el Reglamento para el Control Transfronterizo de Muestras de material biológico y una vez aprobado, efectuar una reunión con las principales instituciones involucradas para la discusión y explicación de los mecanismos que se pongan en vigor y elaborar todos los documentos normativos necesarios.

#### Referencias Bibliográficas

- [1] CITMA-MINSAP (Cuba) Resolución Conjunta Indicaciones para el análisis y aprobación de proyectos de investigación relacionados con el genoma humano y el movimiento transfronterizo de muestras de material biológico. La Habana, CITMA-MINSAP, 2002.

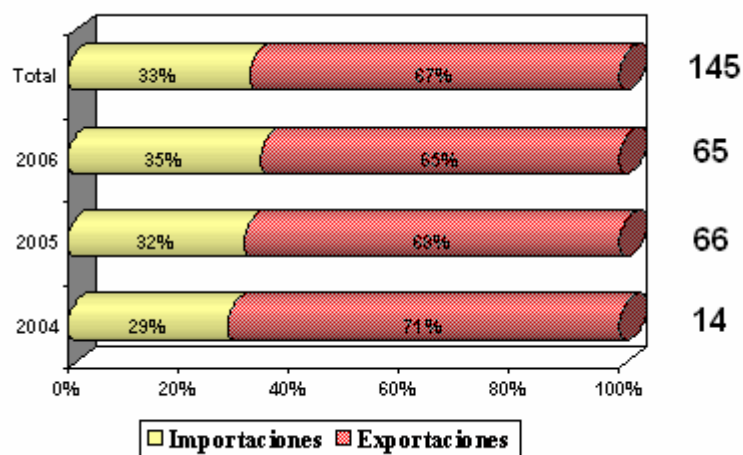


Fig. 1. Autorizaciones de movimiento de muestras de material biológico otorgadas en el período 2004-agosto 2006 (A la derecha se dan los números totales).

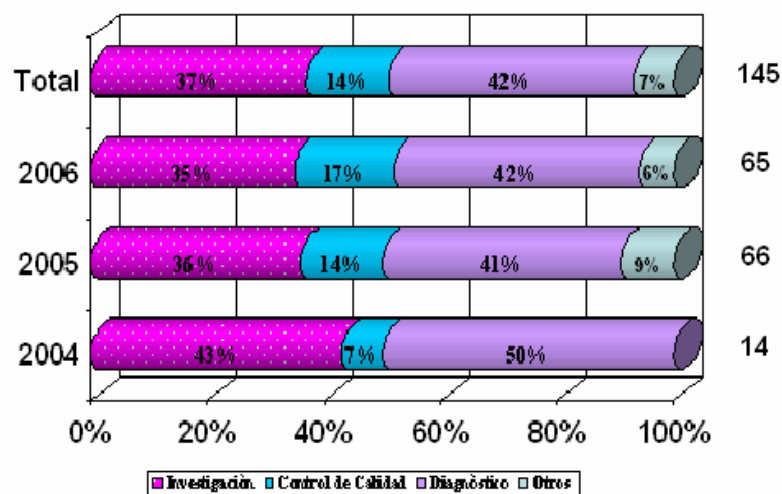


Fig. 2. Finalidad del movimiento de muestras de material biológico en el período 2004-agosto 2006 (A la derecha se dan los números totales)

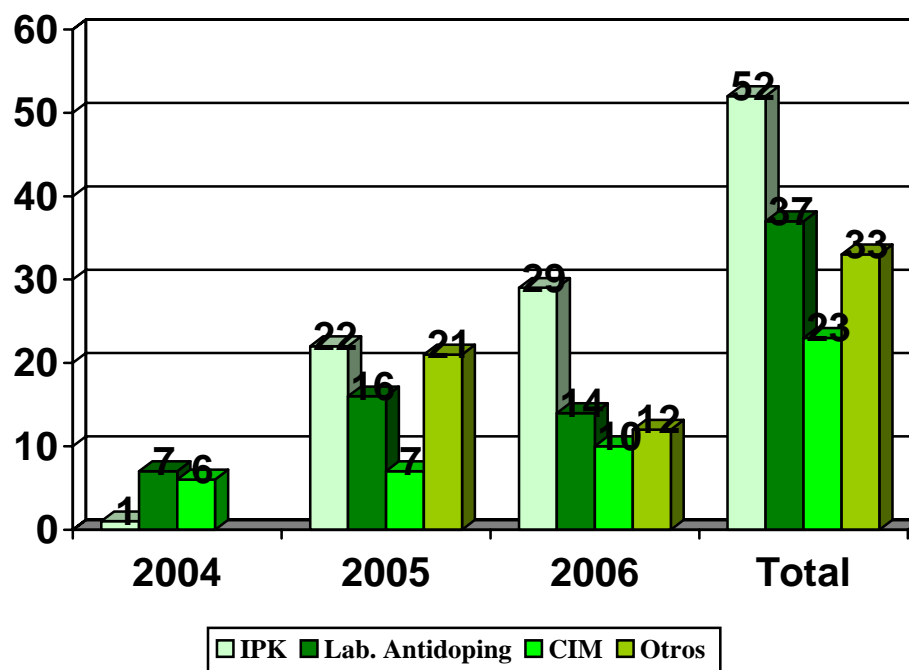


Fig. 3. Autorizaciones de movimiento de muestras de material biológico otorgadas en el período 2004-agosto 2006 por instituciones.

## **BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO: ACTUALIZACIÓN Y HOMOLOGACIÓN CON NORMAS NACIONALES E INTERNACIONALES. IMPACTO DE SU APLICACIÓN**

Liana Figueras Ferradás, Mario Landys Chovel Cuervo, María de los Angeles Ramos García, Juan Miguel Figueroa Medina, Maidelín Blanco Rodríguez, Beatriz García Gutiérrez

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

### **Resumen**

El desarrollo de la industria farmacéutica y biotecnológica a nivel mundial y la aparición de nuevos productos en el mercado, ha demandado la necesidad de regulaciones de Buenas Prácticas (BP) que aseguren la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Dentro del grupo de regulaciones, las de Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos (BPLCM) juegan un papel importante pues en ellas se establecen requerimientos para el adecuado desempeño de los Laboratorios de Control de la Calidad, en función de garantizar los estándares de calidad de los productos farmacéuticos. En 1992 fueron editadas las primeras Buenas Prácticas de Laboratorio en Cuba, las que necesitaban un proceso de actualización y la inclusión de elementos de Sistema de Calidad, en correspondencia con las nuevas tendencias internacionales. La elaboración de la regulación de BPLCM requirió un riguroso proceso de armonización con respecto a otras normas de BP y de Sistema de Calidad, obteniéndose un documento actualizado, desglosado en 15 apartados, cuyos principios generales son aplicables en cualquier laboratorio de ensayo. Aquí se aborda el impacto de uso de la regulación en la Inspección Farmacéutica Estatal, así como el impacto de aplicación de la misma a los laboratorios de control de medicamentos de la industria.

**Palabras Claves:** Buenas Prácticas de Laboratorio, Sistemas de Calidad

### **Introducción**

La necesidad del surgimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) como complemento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), se remonta a inicios del siglo pasado, cuando la utilización errónea de reactivos altamente tóxicos

(como el dietilenglicol) en la fabricación de productos farmacéuticos, provocaron miles de muertes en la población. En 1976, la Food and Drug Administration (FDA) propuso normas y regulaciones que dieron lugar a las primeras BPF, las que demoraron 3 años en ser aprobadas. Después de su implementación, inspecciones de la FDA realizadas a laboratorios analíticos en 1992 demostraron la existencia de dificultades en el desempeño de los mismos, como: ejecución de métodos no aprobados, deficiente control de la documentación, ausencia de mantenimiento y calibración de equipos e instrumentos de medición, falta de documentación de los patrones utilizados, entre otras. Esto resultaba importante pues incumplimientos de los principios de BPF en los laboratorios podían incidir de forma determinante sobre la producción, los programas de validación de los procesos y la credibilidad de la empresa y sus productos, y significar pérdidas millonarias para los fabricantes de productos farmacéuticos.

El desarrollo de la industria de medicamentos a nivel mundial y la aparición en el mercado de productos derivados del empleo de tecnologías cada vez más complejas, ha generado la necesidad del establecimiento de códigos de Buenas Prácticas Farmacéuticas que aseguren la calidad de tales producciones. Dentro de estos códigos, los de Buenas Prácticas de Laborato-



rios resultan determinantes pues establecen requerimientos para el desempeño adecuado de los Laboratorios de Control de la Calidad, en función de garantizar los estándares de calidad de los productos farmacéuticos. Las primeras BPL cubanas, surgidas en 1992 [2], requirieron de un proceso de renovación y actualización que contemplara la inclusión de elementos de Sistema de Calidad, de acuerdo a las nuevas tendencias internacionales. Para la elaboración de la nueva normativa se realizó un riguroso proceso de armonización con respecto a otras normas de BP y de Sistema de Calidad, produciendo como resultado un documento actualizado y abarcador, cuyos principios generales pueden ser generalizados en cualquier laboratorio de ensayo. En este trabajo se aborda el impacto de la Regulación 37-2004 [1, 3] sobre una de las funciones reguladoras más importantes del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), la Inspección Farmacéutica Estatal, así como el impacto de la misma sobre los laboratorios de control de la industria de medicamentos.

Los objetivos del trabajo fueron:

- Estudio comparativo entre la Regulación 37-2004 Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos y la NC 26-212:92 Buenas Prácticas de Laboratorio.
- Comparación entre la Regulación 37-2004 Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos y la Guía NC ISO IEC 17025 de Sistema de Calidad para Laboratorios de Acreditación y Ensayo.
- Evaluación del impacto de la aplicación de la Regulación 37-2004 Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos en las Inspecciones Far-

macéuticas Estatales, en particular su aporte a la Regulación 16-2000 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.

- Estudio comparativo entre la Regulación 37-2004 Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos y la Guía OMS de Buenas Prácticas para Laboratorios Nacionales de Control.

### Desarrollo

En la actualidad, en numerosos países e instituciones se han establecido normativas nacionales y regionales que establecen requerimientos de obligatorio cumplimiento para demostrar el desempeño de los laboratorios que realizan actividades directa o indirectamente relacionadas con la fabricación de medicamentos.

En el año 1992, fueron elaboradas y aprobadas las primeras BPL en Cuba (NC-26-212) [2] por el Comité Nacional de Normalización, con la participación del CECMED.

El desarrollo de la Industria Farmacéutica y Biotecnológica en Cuba, ha conllevado a que los requerimientos de cumplimiento de BPF y BPL [14] se eleven a planos superiores. Por tal razón, tras la aplicación de la NC 26-212 [2] por más de 10 años, se requirió la elaboración de una nueva normativa sobre BPL que actualizara los aspectos contemplados en la ya existente y que incorporara elementos de Sistema de Calidad en Laboratorios como los establecidos en la NC ISO IEC 17025 [5].

Para la elaboración de la normativa se identificaron las debilidades de la NC 26-212 [2] y los elementos que requerían actualización o cambio, además de los nuevos requisitos que debían ser incorporados. Se realizó un proceso de armonización con

la Guía de Sistema de Calidad para Laboratorios de Acreditación y Ensayo (NC ISO-IEC 17025) [5] y con la Regulación de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos (16-2000) [4], a fin de valorar qué otros elementos debían ser incorporados o no.

Como resultado del trabajo quedó elaborada y aprobada la Regulación No. 37-2004 “Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos” (BPLCM) [3], que consta de 15 acápites desglosados en: Generalidades, Definiciones, Organización, Personal, Instalaciones y condiciones ambientales, Documentación, Equipos e instrumentos, Reactivos, soluciones, medios de cultivo, suspensiones celulares y animales de experimentación, Muestras de ensayo, Materiales de referencia, Métodos de ensayo, Informe de resultados, Autoinspecciones y Auditorías, Programa de Aseguramiento de la Calidad y Seguridad integral, y la Bibliografía.

La Regulación 37-2004 sobre BPLCM constituyó un paso de avance al incorporar y/o actualizar elementos de las normas de Sistema de Calidad en Laboratorios y de Buenas Prácticas en sentido general [3, 5, 6]. La Tabla 1 “Comparación entre la Regulación 37-2004 y la NC 26-212” [2, 3] ilustra las diferencias entre ellas, desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

El análisis de la Tabla 1, muestra que la nueva Regulación amplía los elementos contemplados en la NC 26-212 en un 93.3%. Pudiera considerarse que la Regulación es demasiado explícita, estableciendo no sólo lo que constituye un requisito de obligatorio cumplimiento, sino además el cómo debe implementarse el cumplimiento del mismo. En realidad, la misma posee un determinado enfoque docente, definiendo requisitos mínimos que sirven

de guía para aquellos laboratorios que se propongan cumplir las buenas prácticas de laboratorio, sin obviar el hecho de que cada entidad debe diseñar e implementar su sistema sobre la base de sus propias condiciones objetivas. Resulta oportuno resaltar que la Regulación 37-2004 posee, con respecto a la NC 26-212, un alto grado de actualización pues aborda elementos no contemplados en ésta en un 80% de sus acápites [2, 3].

En la Tabla 2 se muestra un análisis entre las semejanzas y diferencias fundamentales de la Regulación 37-2004 con respecto a la Guía NC ISO-IEC 17025 [3, 5]:

De este análisis se deriva que 10 de los 23 apartados de la Guía NC ISO IEC 17025 no están incluidos como acápites en la Regulación 37-2004 lo cual se justifica con el hecho de que la primera es una guía de Sistemas de Calidad, con un enfoque de prestación de servicio al cliente, lo cual difiere de los objetivos de la Regulación 37-2004. No obstante, en la nueva Regulación, 8 de los 10 apartados (el 34.7% del total de acápites) son abordados de forma directa o indirecta, siendo solo 2 acápites (el 8.7% del total de acápites) los que no se contemplan (Servicio al cliente y Quejas) por ser elementos referidos básicamente a la satisfacción de las necesidades del cliente y que salen del marco del alcance de la Regulación 37-2004 [3, 5, 9].

Resulta interesante destacar que aunque la Regulación 37-2004 y la Guía NC ISO IEC 17025 son documentos con enfoques y alcances diferentes, 13 de los 23 apartados de la NC ISO IEC 17025 están armonizados con la Regulación 37-2004 (el 56.5% del total de acápites). El nivel de correspondencia entre los documentos que alcanzan elementos tales como la organización, el control de documentos y regis-

tros, las auditorías, el personal, entre otros, son un reflejo del acercamiento de las BPL a las Guías de Sistema de Calidad, en un intento de propiciar que el cumplimiento de las primeras prepare a los laboratorios de control de medicamentos para insertarse en los Sistemas de Calidad de sus empresas o diseñar los propios, con vistas a futuros procesos de acreditación [3, 5, 9].

En relación con el acápite de Métodos de ensayo, puede considerarse una armonización parcial entre los documentos, dado que la Regulación 37-2004 aún no incorpora elementos referidos a la determinación de la incertidumbre de la medición, debido en primer lugar, a que es un elemento nuevo y del cual no se dispone de información suficiente para abordar la temática, la cual es ampliamente considerada en la NC ISO IEC 17025 para los laboratorios de calibración los cuales siempre deben reportar el valor de la incertidumbre de la medición que realizan [5, 6, 9]. Además, aunque la estimación del valor de la incertidumbre de la medición para ensayos físico – químicos se va considerando necesaria y ya existen metodologías para su determinación, en el caso de los ensayos biológicos y microbiológicos no existen metodologías que puedan tenerse como referencia y poder incorporar este elemento en una regulación dirigida a toda la industria de medicamentos, en la cual se realizan ambos tipos de ensayos.

En otro orden del análisis, la NC ISO IEC 17025, no tiene incorporados aspectos como el tratamiento de resultados fuera de especificación y las desviaciones de ensayo, considerados de gran importancia en la actualidad para demostrar competencia de los laboratorios que realizan análisis, los cuales son contemplados de forma oportuna en la Regulación 37-2004 [3, 5-7].

Considerando que la NC ISO IEC 17025 es una Guía de Sistema de Calidad aplicable a todos los laboratorios de calibración y ensayo, aborda los elementos de forma general sin profundizar en aspectos específicos inherentes a los laboratorios que realizan actividades de control de la calidad de productos farmacéuticos. Por tal razón, de 13 elementos armonizados, en 4 de ellos (17.4%) fue necesario ser más explícito en el requisito. Tal es el caso de los apartados referidos al Control de registros, Instalaciones, Control de documentos y Materiales de referencia [10, 11, 19].

En la Tabla 3 se hace referencia a los elementos nuevos que la Regulación 37-2004 amplía a favor de la Regulación 16-2000 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos (BPFPF) [3, 4, 10, 14, 15]:

La Regulación 37-2004 incorpora elementos importantes no contemplados en la Regulación 16-2000, por lo que tomando en consideración que la primera es complemento de la segunda, resulta evidente que la incorporación de éstos constituyen elementos a tener en cuenta durante la ejecución de las Inspecciones Farmacéuticas Estatales que se efectúan a la industria para verificar el grado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

En la Tabla 4 se relacionan las principales No Conformidades (NC) detectadas durante las Inspecciones Farmacéuticas Estatales ejecutadas usando como documento de referencia complementario de la Regulación 16-2000, la Regulación 37-2004, lo cual es un reflejo de la facilidad que brinda la nueva normativa al inspector como herramienta para la evaluación del desempeño de las actividades de los laboratorios de control de medicamentos de los fabricantes. Se realizó además una evaluación

de la frecuencia de aparición en base al número de laboratorios inspeccionados así como la clasificación de las mismas en crítica, mayor y menor según la implicación que tiene la NC sobre la calidad del trabajo del laboratorio y la confiabilidad de sus resultados [3, 4, 16, 17].

Del análisis de la Tabla 4 se puede concluir que de las 17 NC detectadas, 11 se han detectado con una alta frecuencia para un 64.7%, 4 con una frecuencia media para el 23.5% y sólo 2 con una baja frecuencia para el 11.7%.

Por otro lado, basado en la Guía de Clasificación de NC, se evidenció que de las 17 NC detectadas, 8 de ellas (el 47%) tienen un impacto entre mayor y crítico sobre calidad de los resultados y el trabajo de los laboratorios. De igual forma, 8 NC se clasificaron como mayores y sólo 1 NC fue clasificada como menor.

La detección oportuna de las NC posibilita a los laboratorios farmacéuticos generar planes de acciones correctivas con la finalidad de corregir las fallas y/o prevenir la aparición de las mismas, lo cual redundará en mejoría de los sistemas de aseguramiento de la calidad de los mismos [3, 4, 16, 17].

La comparación entre la Regulación 37-2004 y la Guía de OMS de Buenas Prácticas de Laboratorio para Laboratorios Nacionales de Control de Medicamentos se refleja en la Tabla 5, señalando las similitudes y diferencias existentes entre los documentos [3, 12, 20, 22].

Del análisis de la Tabla 5 se concluye que existe armonización entre la Guía de OMS sobre Buenas Prácticas de Laboratorios para Laboratorios Nacionales de Control de Medicamentos y la Regulación 37-2004. De los 19 apartados de la primera,

17 constituyen acápites de la Regulación 37-2004.

En la Guía de OMS sobre Buenas Prácticas hay dos apartados que no forman parte explícitamente dentro de la Regulación 37-2004, estos son los relacionados con el archivo de las especificaciones y las muestras de retención, los cuales poseen un enfoque no considerado en la Regulación 37-2004 (aunque son abordados en la Regulación), enfoque que se debe tener en consideración en el momento que se requiera de una nueva actualización, después de analizar que su inclusión es necesaria [3, 7, 17, 18, 20, 21].

Los dos documentos refieren la necesidad de realizar inspecciones de cumplimiento de BPL a las diferentes actividades que realiza el laboratorio, lo cual es aplicable para cualquier tipo de laboratorio de control.

Es necesario destacar que el acceso a la Guía de OMS para las Buenas Prácticas de Laboratorio fue posible después de haber procedido a la circulación y aprobación de la Regulación 37-2004, lo cual revela el grado de actualización de la documentación seleccionada para la elaboración de la misma, así como el acertado enfoque conferido al documento, al punto de coincidir en un 89,5% con la Guía de la OMS.

Por otro lado, la Regulación 37-2004 aborda aspectos no incluidos en la Guía de OMS sobre BPL como lo son la realización de auditorías, el Programa de aseguramiento de la calidad de los resultados, los elementos de validación de métodos analíticos, el tratamiento de resultados fuera de especificación y desviaciones, entre otros.

Al extender el análisis a los laboratorios de control de la Industria se obtiene (referido

al diagnóstico realizados por los laboratorios de los fabricantes de medicamentos) que la mayor parte de los requisitos considerados como novedosos en esta regulación (comparados con la NC 26-212, la Regulación 16-2000 y la NC ISO IEC 17025) no estaban adecuadamente implementados. Existen determinados requisitos como la calificación de equipos que resultan particularmente difíciles de implementar por falta de recursos.

Los requisitos de índole organizativos, que no estaban implementados en la industria por no haber estado regulado en los documentos anteriores, o porque no se disponía de la información necesaria para su implementación, o porque había falta de comprensión sobre la necesidad de cumplir con los mismos a fin de evitar la incidencia negativa del desempeño y competencia de los laboratorios, con circulación, aprobación y divulgación de la Regulación 37-2004, se contribuyó de forma positiva a crear e incrementar la cultura sobre la necesidad del cumplimiento de los requerimientos que se establecen en la regulación, elementos que se encontraban diluidos en otros documentos normativos como la Regulación 16-2000.

Reportes de los laboratorios de control de medicamentos de la industria nacional han permitido conocer que elementos relacionados con la validación de procesos analíticos, tratamiento de resultados fuera de especificación, desviaciones de ensayos, monitoreo de materiales de referencia y resultados de ensayos, así como el sistema de control de cambios, están siendo implementados sobre la base de una correcta aplicación e interpretación de la Regulación 37-2004.

## Conclusiones

- Se dispone de una normativa actualizada para evaluar el desempeño de los laboratorios de control de medicamentos: Regulación 37-2004 Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos, para ser utilizada por todos los Laboratorios de Control de la Calidad de Medicamentos del país, pertenecientes o no a la Industria Médico – Farmacéutica y Biotecnológica, incluyendo los de Control de Proceso y el Laboratorio Nacional de Control de la Autoridad Nacional Reguladora.
- La Regulación 37-2004 tiene un significativo nivel de actualización con relación a la NC 26-212 Buenas Prácticas de Laboratorio del año 1992.
- Existe un grado de concordancia entre la Regulación 37-2004 y la Guía de Sistema de Calidad para Laboratorios de calibración y ensayo (NC ISO-IE 17025), al incluir elementos con enfoque de sistemas de calidad, lo cual es otra evidencia de su nivel de actualización.
- La Regulación 37-2004 como documento complementario de la Regulación 16-2000 para la ejecución de las Inspecciones Farmacéuticas Estatales juega un importante papel al permitir profundizar en la evaluación de los laboratorios y la confiabilidad de sus resultados.
- La Regulación 37-2004 es equivalente a la Guía de OMS de Buenas Prácticas para Laboratorios Nacionales de Control.

## Referencias Bibliográficas

- [1] PNO 07.001 Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones. CECMED. 1995.

- [2] Norma Cubana 26-212 Buenas Prácticas de Laboratorio. Comité Estatal de Normalización del MINSAP. 1992.
- [3] Regulación No. 37-2004 Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos. CECMED. 2004.
- [4] Regulación No. 16-2000 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. CECMED. 2000.
- [5] NC-ISO/IEC 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. ISO. 2000.
- [6] Decreto – Ley No. 183 de la Metrología. Oficina Nacional de Normalización. 1998.
- [7] Guidance for Industry “ Investigating Out of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. Draft FDA. 1998.
- [8] Glosario de Medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. OPS, Washington. 1999.
- [9] Guía ISO/CEI ISO 9000-2002. Norma Internacional de Sistema de Gestión de la Calidad. Fundamentos y vocabulario. ISO. 2002.
- [10] Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Primera parte. Ginebra 1998.
- [11] Manual de Bioseguridad en el Laboratorio. OMS. 2003.
- [12] Manual de métodos de OMS. 1997.
- [13] International Conference on Harmonization of Technical requirements for registration of Pharmaceutical for Human Use. ICH. 2002.
- [14] Serie de Informes Técnicos (SIT) 908 de la OMS.
- [15] Quality Assurance in pharmaceutical supply systems. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-seventh Report. Geneva, WHO, 1980 (WHO Technical Report Series, No. 645, Annex 1).
- [16] Guía para la clasificación de las no conformidades detectadas durante las Inspecciones Farmacéuticas Estatales. 2003.
- [17] Analytical criteria for drug quality assessment. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-sixth Report. Geneva, World Health Organization, 1977 (WHO Technical Report Series, No. 614, Annex 1).
- [18] International Conference on Harmonisation; Guideline on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology; Availability. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (Docket no. 94D-0016). Federal Register/Vol. 60, No. 40/Wednesday, March 1, 1995/ Notices.
- [19] General guideline for the establishment, maintenance, and distribution of chemical reference substances. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth Report. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO Technical Report Series, No. 885, Annex 3).
- [20] The International Pharmacopoeia, Third edition, Volume 1: General methods of analysis, Geneva, World Health Organization, 1979.
- [21] Good practices for national pharmaceutical control laboratories. (GPCL). Anexo 3, OMS. 1998.

**Tabla 1. Comparación entre la Regulación de BPLCM y la NC 26-212.**

Acápites	NC 26-212	Regulación de BPLCM
Generalidades	Se define Objetivo y Alcance. Está dirigida a laboratorios insertados en empresas dedicadas a la producción de medicamentos, aunque también puede ser aplicable a otros laboratorios que realicen ensayos físico-químicos, biológicos y microbiológicos. Resulta un complemento de las BPF.	El alcance de la Regulación se restringe a laboratorios que realicen actividades de control de la calidad de medicamentos, incluyendo los laboratorios de control de proceso y los de la Autoridad Reguladora de Medicamentos. También puede ser aplicable a otros laboratorios.
Definiciones	Sólo se hace referencia a las definiciones: Laboratorios de Control de la Calidad de Medicamentos, Ensayo y Muestra.	Incorpora 27 definiciones, incluyendo un número significativo de definiciones cuya referencia son las ISO.
Organización	Se define Estructura interna, Reglamento y Organigrama.	Aborda estos mismos aspectos y los amplía en 7 subacápites.
Personal	Trata aspectos relacionados con la capacitación inicial del personal, el Programa y los registros de capacitación.	Incorpora, además de estos elementos, otros relativos a las responsabilidades del personal, los requisitos mínimos para su selección y la evaluación de la efectividad de la capacitación.
Instalaciones y locales	Realiza una amplia descripción de las características generales de las instalaciones por tipo de ensayo.	Sobre lo establecido en la 26-212, da un enfoque actualizado y específico (en Aspectos específicos y Características de las áreas según el tipo de ensayo).
Equipos e instrumentos de medición	Contempla aspectos generales de calibración, limpieza y mantenimiento de equipos.	Inserta aspectos como la identificación de la aptitud del equipo, las comprobaciones intermedias (entre calibraciones) y la calificación.
Documentación	Restringido solamente a procedimientos normalizados de operación.	Se hace referencia a otros documentos (Manuales, Planes de Estudio, documentación de validación, etc.), se aborda el enfoque de la trazabilidad, el periodo de conservación de los registros y algunos elementos de la documentación en formato electrónico.
Reactivos y otros materiales de ensayo	Se abordan aspectos como la necesidad de que los reactivos tengan calidad analítica certificada, su identificación, inventario y preparación.	Incorpora nuevos aspectos relativos a la preparación y conservación de los reactivos, el control del agua, los medios de cultivo, las suspensiones celulares y los animales de experimentación, estos dos últimos para los ensayos biológicos.
Muestras	Se consideran aspectos generales relativos a la recepción de muestras.	Se incorporan elementos relativos al muestreo (Plan y procedimientos), representatividad de las muestras, monitoreo de condiciones de temperatura especiales.

**Tabla 1. Comparación entre la Regulación de BPLCM y la NC 26-212 (continuación).**

Acápites	NC 26-212	Regulación de BPLCM
Materiales de referencia (MR)	Se abordan aspectos generales sobre la recepción e identificación de MR.	Se incorporan nuevos elementos referidos a la caracterización de MR, la trazabilidad contra patrones primarios, la realización de comprobaciones intermedias, la utilización de gráficos de control, la segregación de MR de otras muestras, y el trabajo con cepas de referencia.
Métodos de Ensayo	Se consideran aspectos generales acerca de la ejecución y confiabilidad de los métodos de ensayo.	Se profundiza en aspectos como validación de ensayos, además de incorporar nuevos aspectos como el control de cambio, el tratamiento de resultados fuera de especificación y los reensayos, las desviaciones y los ensayos subcontratados.
Informe de resultados	Expone elementos generales sobre el contenido del Informe.	Contempla los mismos elementos e incorpora otros (en armonización con la ISO 17025).
Autoinspecciones y Auditorías	Se abordan aspectos generales para la realización de las auditorías internas.	Se consideran los mismos elementos y se insertan además los relativos a las autoinspecciones.
Aseguramiento de la Calidad de los ensayos	Esboza las características de un Programa de Aseguramiento de la Calidad que sea efectivo.	Introduce nuevos aspectos como la evaluación de la competencia analítica, entre otros.
Seguridad integral	Contempla aspectos generales de la Seguridad en el laboratorio.	Posee una gran identidad, pero incorpora aspectos como la limitación de acceso, las señalizaciones, entre otras.



**Tabla 2. Comparación entre la Regulación 37-2004 y la NC ISO-IEC 17025**

Acápito NC ISO IEC 17025	Regulación 37-2004	Comentarios
Organización	Armonizada	Contemplado en el acápite 3 de la Regulación.
Sistema de Calidad	No está incluido como acápite.	Se abordan aspectos de Sistema de Calidad en la Regulación, como Objetivos de Calidad, Manuales, etc.
Control de documentos	Armonizada	Contemplado en el acápite 6 de la Regulación, de forma amplia.
Revisión de solicitudes, ofertas y contratos	No está incluido como acápite.	Se aborda parcialmente en el acápite 11 de la Regulación.
Subcontratación de ensayos	No está incluido como acápite.	Se aborda parcialmente en el acápite 11 de la Regulación.
Compras	No está incluido como acápite.	Se aborda parcialmente en el acápite 8 de la Regulación.
Servicio al cliente	No incluido.	-
Quejas	No incluido.	-
Control de trabajos no conformes	No está incluido como acápite.	Se aborda en los acápites 11 y 13 de la Regulación.
Acciones correctivas	No está incluido como acápite.	Se aborda en los acápites 11 y 13 de la Regulación.
Acciones preventivas	No está incluido como acápite.	Se considera el enfoque preventivo en el acápite 13 de la Regulación, con la realización de auto inspecciones.
Control de registros	Armonizada	Se aborda en los acápites 6 y 11 de la Regulación, de forma amplia.
Auditorías internas	Armonizada	Se aborda en el acápite 13 de la Regulación.
Revisiones por la dirección	No está incluido como acápite.	Se considera este enfoque en el acápite 13 de la Regulación.
Personal	Armonizada	Se aborda en el acápite 4 de la Regulación.
Instalaciones	Armonizada	Se aborda en el acápite 5 de la Regulación.
Métodos de ensayo	Armonizada parcialmente.	Se aborda en el acápite 11 de la Regulación.
Equipos	Armonizada	Se aborda en el acápite 7 de la Regulación.
Trazabilidad de las mediciones	Armonizada	Se aborda en los acápites 6 y 11 de la Regulación. La 17025 es más amplia pues su alcance incluye los laboratorios de calibración.
MR	Armonizada	Se aborda en el acápite 10 de la Regulación, de forma amplia.
Muestreo y manipulación de objetos de ensayo	Armonizada	Se aborda en el acápite 9 de la Regulación.
Aseguramiento de la Calidad de los resultados	Armonizada	Se aborda en el acápite 14 de la Regulación.
Informe de los resultados	Armonizada	Se aborda en el acápite 12 de la Regulación.

**Tabla 3. Aporte de la Regulación 37-2004 a la Regulación 16-2000**

Requisito	Aportes de la Regulación 37-2004
MR	Introduce elementos relativos a la recepción, caracterización y el monitoreo (gráficos de control) de MR.
Métodos de Ensayo	Incorpora elementos como el control de cambios, el tratamiento de los resultados fuera de especificación y los reensayos, las desviaciones de ensayo, entre otras.
Equipos	Introduce elementos específicos del trabajo en los laboratorios de control de medicamentos, no abordados en la Regulación 16-2000.
Instalaciones	Introduce elementos específicos del trabajo en los laboratorios de control de medicamentos, no abordados en la Regulación 16-2000.
Reactivos	Introduce elementos específicos del trabajo en los laboratorios de control de medicamentos, no abordados en la Regulación 16-2000.
Validación	Introduce elementos de validación de métodos analíticos, no abordados en la Regulación 16-2000.
Programa de Aseguramiento de la Calidad	Incorporado como novedad, no abordados en la Regulación 16-2000.
Informe de resultados	Introduce elementos específicos del trabajo en los laboratorios de control de medicamentos, no abordados en la Regulación 16-2000.

**Tabla 4. Detección de NC e impacto sobre el proceso de IFE**

NC (apartado de la Regulación)	Frecuencia*	Clasificación
Utilización de MR para usos no evaluados durante su caracterización (10.2).	Media	Mayor
Utilización de ensayos no idóneos para la caracterización de los MR (10.3).	Media	Mayor
No realización de comprobaciones intermedias para MR biológicos (10.7).	Alta	Mayor
Poco uso de gráficos de control para el monitoreo de los MR (10.8).	Alta	Mayor / Crítica
No disposición de un programa para la reposición y el control de las cepas de referencia (10.9).	Baja	Mayor
Utilización de métodos no idóneos para el control de calidad de medicamentos (11.1).	Media	Mayor / Crítica
Inadecuada distinción entre necesidad de validar o evaluar el desempeño de un método analítico (11.3).	Alta	Mayor / Crítica
Inadecuada revalidación de métodos basados en el análisis incorrecto del impacto de los cambios en los métodos analíticos (11.4).	Alta	Mayor / Crítica
No disponibilidad de un sistema de control de cambios (11.4).	Media	Mayor / Crítica
Deficiente política de tratamiento de resultados fuera de especificación y realización de reensayos (11.7).	Alta	Mayor / Crítica
Inadecuado registro y tratamiento de las desviaciones de ensayo (11.8).	Alta	Mayor
Equipos no calificados (7.11).	Alta	Mayor / Crítica
Utilización de reactivos y medios de cultivo vencidos (8.14).	Alta	Mayor
Inadecuado control de las suspensiones celulares utilizadas en los ensayos (8.16).	Baja	Mayor
Dificultades con el control de los animales utilizados en el control de la calidad (8.18).	Alta	Mayor
Ausencia de herramientas para monitorear el desempeño de los ensayos (14.1).	Alta	Mayor / Crítica
No realización de autoinspecciones (13.1).	Alta	Menor

\* Frecuencia: Alta: más del 50% de los laboratorios inspeccionados; Media: entre el 20 y el 49% y Baja, menos del 20%.

**Tabla 5. Comparación entre la Regulación de BPLCM y la Guía de OMS para LNC.**

Acápites de la Guía OMS	Regulación 37-2004	Comentarios
Organización	Contemplado	Se aborda en el acápite 3 de la Regulación 37-2004.
Sistema de Calidad	Contemplado	No se aborda como acápite en la Regulación 37-2004, pero se incluyen elementos de sistemas de calidad.
Control de documentos	Contemplado	Se aborda en el acápite 6 de la Regulación 37-2004.
Control de registros	Contemplado	Se aborda en el acápite 6 de la Regulación 37-2004.
Equipamiento para el procesamiento de datos	Contemplado	Se aborda en los acápites 6 y 11 de la Regulación 37-2004.
Personal	Contemplado	Se aborda en el acápite 4 de la Regulación 37-2004.
Instalaciones	Contemplado	Se aborda en el acápite 5 de la Regulación 37-2004.
Equipamiento e instrumentos de medición	Contemplado	Se aborda en el acápite 7 de la Regulación 37-2004.
Archivo de especificaciones	Contemplado	Se aborda parcialmente en el acápite 6 de la Regulación 37-2004.
Reactivos	Contemplado	Se aborda en el acápite 8 de la Regulación 37-2004.
MR	Contemplado	Se aborda en el acápite 10 de la Regulación 37-2004.
Calibración, validación y verificación de equipamiento	Contemplado	Se aborda en el acápite 7 de la Regulación 37-2004.
Trazabilidad	Contemplado	Se aborda en los acápites 6, 10 y 11 de la Regulación 37-2004.
Muestras de ensayo	Contemplado	Se aborda en el acápite 9 de la Regulación 37-2004.
Registros de ensayo	Contemplado	Se aborda en los acápites 6 y 11 de la Regulación 37-2004.
Métodos de ensayo	Contemplado	Se aborda en el acápite 11 de la Regulación 37-2004.
Evaluación de los resultados	Contemplado	Se aborda en los acápites 11 y 12 de la Regulación 37-2004.
Muestras de retención	Contemplado	Se aborda indirectamente en el acápite 14 de la Regulación 37-2004.
Seguridad integral	Contemplado	Se aborda en el acápite 15 de la Regulación 37-2004.

## ESTRATEGIA DE EVALUACIÓN DE CRITERIOS DE INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA EN EL CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS DE PRODUCCIÓN NACIONAL EN CUBA

Celeste Aurora Sánchez González, Graciela Pérez Ramos

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

### Resumen

Con el objetivo de estudiar su calidad, como base de la intercambiabilidad terapéutica, se identificaron los productos de fabricación nacional, pertenecientes al Cuadro Básico de Medicamentos, en las formas farmacéuticas sólidas de tabletas y cápsulas orales, de acción sistémica. Se caracterizaron en cuanto a su fabricante, prioridad o relevancia terapéutica, nivel de riesgo sanitario y respaldo de calidad dado por su referencia de calidad y el desarrollo de su perfil de disolución.

Los datos fueron captados consultando archivos y encuestando a los productores, su procesamiento asociando variables y confeccionando tablas, y los resultados se validaron y discutieron con los fabricantes.

De un total de 184 productos, se encontraron en cuanto a relevancia terapéutica: 58 vitales, 105 esenciales, 4 especiales y 17 no esenciales.

En cuanto a riesgo, las cifras totales fueron: 20 productos con riesgo 1, 145 riesgo 2 y 19 riesgo 3.

Tomando en cuenta la caracterización realizada, se identificaron los 12 productos Vitales de Riesgo 3 y sus fabricantes correspondientes, dichos productos se proponen para que conformen el grupo de medicamentos priorizados por el CECMED para realizar un monitoreo constante de su calidad por el Grupo de post-comercialización y un seguimiento del cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación a sus productores, por el cuerpo de Inspectores.

Se identificaron otros aspectos que debían tomarse en consideración para caracterizar los productos en estudio, desde una óptica más amplia. Dichos aspectos son: método de cuantificación del ingrediente farmacéutico activo, validación del método de cuantificación, ensayo de disolución.

**Palabras Claves:** intercambiabilidad terapéutica, prioridad o relevancia terapéutica, nivel de riesgo sanitario, calidad, eficacia, seguridad.

### Introducción

El cumplimiento del estándar de calidad aceptado por la Autoridad Reguladora de Medicamentos Nacional (ARM) es una condición para todos los productos farmacéuticos, dado que la eficacia y la seguridad conjuntamente con la calidad, constituyen las bases de la aprobación sanitaria para su puesta en el mercado.

Desde el punto de vista regulador son dos los componentes que integran la calidad. La primera corresponde a la calidad del diseño del producto mismo, a su especificación, y la segunda al cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación por su productor, lo que garantiza la consistencia de la calidad lote a lote.

El rol de la calidad es inherente a todos los medicamentos, sean genéricos o innovadores, y constituye un punto focal cuando se trata de la sustitución de un medicamento por otro como parte de la estrategia para lograr el acceso a los medicamentos comprendidos en el Cuadro Básico Nacional [1], que se materializa entre otras medidas, mediante el Programa de Sustitución de Importaciones que se acomete en el país.

La política nacional para garantizar la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos que promueve e implementa el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) como ARM del país, conside-

ra como prioridad el aseguramiento de su calidad, mientras que la exigencia de realizar estudios de bioequivalencia en humanos se establece solamente para un reducido número de medicamentos en los que se considera estrictamente necesario [2]. Es a su vez un propósito, fortalecer los estudios de disolución para aplicar en la medida de las posibilidades, el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) para los sólidos de absorción sistémica [3] y demostrar, haciendo uso del mismo, su intercambiabilidad terapéutica.

Ante la imposibilidad de acometer tareas que involucren el desarrollo de métodos de disolución para todos los productos que lo requieren, se hace necesario establecer prioridades. Es por esta razón que, como parte de la caracterización que se acomete, se hace necesario identificar las tabletas y cápsulas del CBM en función de dos indicadores básicos, que son la Prioridad Terapéutica inherente al uso de cada medicamento y al nivel de Riesgo Sanitario que el mismo implica.

El primer componente de la prioridad terapéutica está dado por el hecho de tratarse de medicamentos que se encuentran dentro del CBM. La clasificación terapéutica establecida desde hace muchos años, comprende productos Vitales, Esenciales, Especiales y No Esenciales.

Son Vitales (V), los medicamentos que pueden salvar vidas, que no pueden suprimirse sin graves consecuencias, o que son de importancia primordial en los servicios básicos de salud, como vacunas y otros preventivos. Son Esenciales (E), los eficaces frente a problemas de salud que amenazan menos la vida, pero que son importantes. Son Especiales (Esp.), los que tienen una distribución centralmente controlada, dirigida a determinados programas o

servicios especiales y los llamados No esenciales (NE) son los empleados para problemas de salud menores o autolimitantes, o que tienen un alto costo en relación con su eficacia.

En cuanto al segundo componente, el nivel de Riesgo Sanitario, la clasificación nacional contempla un puntaje de 1 a 3 en orden ascendente. La misma fue adoptada de la red PARF [4], como parte del proceso de armonización de Autoridades Reguladoras que se viene realizando. En el Nivel 3, llamado de Alto Riesgo se encuentran los grupos farmacológicos de anestésicos generales y locales, coadyuvantes de la anestesia, antiarrítmicos, digitálicos, anticonvulsivantes, modificadores de la coagulación, citostáticos y metilxantinas. Son considerados de riesgo 1 o Bajo Riesgo las vitaminas, minerales, productos tópicos, digestivos y otros medicamentos NE, y de riesgo 2 o Moderado Riesgo, todos los demás grupos farmacológicos.

Tomando como premisas todos estos elementos, el presente trabajo tiene el objetivo general de caracterizar el respaldo de calidad con el que cuentan en estos momentos los medicamentos en las formas farmacéuticas de tabletas y cápsulas orales de acción sistémica de producción nacional que forman parte del Cuadro Básico Nacional de Medicamentos (CBM).

El mismo tiene además como objetivos específicos:

- Identificar cuántos son los productos que se fabrican en forma de tabletas y cápsulas y cuáles son los laboratorios nacionales comprometidos con el CBM para su fabricación.
- Clasificación de los medicamentos elegidos en cuanto a la asociación, prioridad terapéutica/nivel de riesgo.

Conocer el respaldo farmacopeico de la calidad de dichas formas farmacéuticas y las características de liberación del ingrediente farmacéutico activo en el tiempo, a través de los perfiles de disolución.

### Metodología

Se diseñó una encuesta, con la información a solicitar conforme los objetivos antes descritos. Se aplicó a los 6 fabricantes nacionales de medicamentos de las formas farmacéuticas de tabletas y cápsulas con acción sistémica del CBM que incluyó nombre, forma farmacéutica, fortaleza y los indicadores de calidad escogidos, (la especificación de calidad del producto terminado y los perfiles de disolución).

Creación de Hojas de Cálculo con los Datos en el Programa Excel de Microsoft Office, con los parámetros de la encuesta y adicionalmente, las columnas de prioridad terapéutica y nivel de riesgo, dadas por el CBM.

El procesamiento de los resultados se realizó asociando variables y confeccionando tablas, cuyos resultados fueron validados y discutidos con los fabricantes y en el CECMED en cuanto a la fidelidad de los datos, las dificultades, opciones de solución, perspectivas de mejoras y otras propuestas.

### Resultados y discusión

#### ***1. Caracterización de Tablet y Cápsulas de Acción Sistémica del CBM Nacional***

El CBM del año 2005 en la República de Cuba contó de 831 productos, siendo medicamentos 802 para un 96,5%. De los 802 medicamentos, 280 corresponden a las formas farmacéuticas sólidas de tabletas y

cápsulas, susceptibles de las determinaciones de disolución como indicativo de calidad, constituyendo los mismos el 34%. De esta cifra fueron ya excluidas las especialidades que no están diseñadas para su absorción, sino para su acción in situ.

De este total de tabletas y cápsulas más de la mitad, 186, (66,4%) son de producción nacional, de ellas 11 cápsulas (5,9%) y 175 tabletas (94,1%). Fueron identificados 2 productos que no se fabricaron durante el año 2005, por lo que fueron excluidos del estudio por esa causa. Con los 184 productos de fabricación nacional restantes (173 tabletas y 11 cápsulas) fue realizado el presente trabajo.

Para contribuir a la caracterización de estas especialidades farmacéuticas, (Tabletas y Cápsulas CBM 2005) y sus Fabricantes, se desglosaron algunas cifras básicas sobre las formas farmacéuticas y sus fabricantes.

Se identificó que, la forma farmacéutica de tabletas en el CBM, tiene las particularidades de tabletas masticables, de liberación controlada (LC), revestidas y vaginales. Las cápsulas carecen de aspectos específicos, siendo todas orales de liberación inmediata.

Los fabricantes en los que se concentran todos los productos son 6, siendo ésta una de las características de la producción farmacéutica cubana, en la cual los fabricantes se especializan y centralizan la producción por formas farmacéuticas (FF). Así resulta evidente que solamente dos son los fabricantes de cápsulas, que cinco elaboran tabletas, tres tabletas revestidas, uno tabletas masticables, uno tabletas vaginales y dos tabletas de liberación controlada.

Los laboratorios en los que descansa el mayor número de estos productos son en orden decreciente: Reinaldo Gutiérrez

(RG), con 94 (51,1%); Medsol, con 56 (30,4%); Novatec, con 19 (10,3%); Oriente con 9, (4,9%); 8 de Marzo con 5, (2,7%); y CNIC con 1, para el 0,5%.

Todos los porcentajes expresados en este trabajo, se han obtenido en base al total de productos (184), en un análisis de este tipo, los valores obtenidos para las cápsulas no son representativos del total de esta forma farmacéutica, pues ellas son la minoría, solo 11.

## 2. Análisis general de prioridad contra Riesgo

Como parte de la caracterización que se acometió, fue necesario identificar las tabletas y cápsulas del CBM en función de dos indicadores básicos: la Prioridad Terapéutica inherente al uso de cada medicamento y al nivel de Riesgo Sanitario que el mismo implica.

### a) Prioridad terapéutica.

Las cifras totales en función de prioridad de las tabletas y cápsulas de producción nacional y absorción sistémica del CBM 2005 reflejan que la mayoría de los productos son Esenciales (57,1%), seguidos de los Vitales (31,5%) y de los No Esenciales (9,2%). El último lugar corresponde a los Especiales (2,2%), lo que se justifica porque los mismos en general se importan, por corresponder a servicios limitados.

En el análisis por forma farmacéutica se evidencia que la gran mayoría de las cápsulas son Vitales (7) y Especiales (3), mientras que solo una es esencial. Las tabletas son en su mayoría Esenciales 104 (56,5%), seguidas de las Vitales 51 (27,7%) y de las No Esenciales 17 (9,2%).

Según los resultados obtenidos, el aporte por fabricantes de tabletas (nacionales), es el siguiente: la mayor cantidad de tabletas Vitales se fabrica en el laboratorio Reinal-

do Gutiérrez (RG), (24), para un (13%), seguido de Medsol que produce 23 (12,5%). En cuanto a los Esenciales el orden es el mismo, RG con 53 (28,8%), Medsol con 32 (17,4%), Novatec con 7 (3,8%) y 4 producidas por Oriente (2,2%).

Los No Esenciales están prácticamente concentrados en RG con el 6,5%. Resalta el hecho de que el único fabricante de medicamentos Especiales es Novatec, con los antirretrovirales (3 cápsulas y 1 tableta).

En cuanto a las cápsulas, pudo apreciarse, que todas las producidas en la empresa 8 de Marzo son Vitales y representan el 2,7%, mientras que Novatec fabrica todas las especiales.

### b) Riesgo

Los valores obtenidos en cuanto al riesgo sanitario por forma farmacéutica se discuten a continuación, se puede señalar que la mayor cantidad de productos corresponde al riesgo intermedio (2) para el 78,8%, seguido del riesgo menor (1) con 10,9%, mientras que las de mayor riesgo constituyen el 10,3%. Es importante destacar que ninguna cápsula alcanza el riesgo máximo. Las cápsulas son todas de riesgo 2.

En el estudio realizado con cada uno de los fabricantes nacionales se detectó que solo dos laboratorios son productores de tabletas de alto riesgo, la mayor cantidad se fabrica en el laboratorio RG (5,4%), seguido por Medsol (3,3%). En cuanto a las de riesgo 2, la mayor proporción también recae en RG (40,7%), seguido de Medsol (23,9%) y Novatec con el 4,9%. Las de bajo riesgo son muy pocas, alcanzando la cifra de 3,3% en RG y de 2% en Medsol.

### c) Asociación prioridad/ riesgo

En el análisis, los productos tendrán un mayor interés en la medida en la que se



asocien a las categorías de mayor prioridad y riesgo.

La mayor prioridad sobre la base de este análisis debe darse a los medicamentos clasificados como vitales y de riesgo 3, los que son todas tabletas para un total de 12 (6,5%).

Un segundo grupo de medicamentos que pudiera considerarse prioritarios en el análisis de su respaldo de calidad sería los Vitales de Riesgo 2, formados por 39 tabletas, y 7 cápsulas, para un total de 46 (25%) y/o los Esenciales de Riesgo 3, en cuyo caso se encuentran 7 tabletas (3,8%). Otros grupos suponen una masividad que sería incompatible con el criterio de prioridad, por lo que es recomendable que se establezcan por cada laboratorio en base a sus condiciones particulares. Este trabajo puede brindar una ayuda al establecer un ordenamiento.

Un resultado que se considera muy importante en este trabajo, es haber asociado los medicamentos una vez clasificados, con sus fabricantes. Como los identificados vitales y de riesgo 3 constituyen la diana de este estudio, es importante señalar que dichos productos se fabrican mayoritariamente por el laboratorio Reinaldo Gutiérrez con 7 para un 3,7%, seguidos de Medsol con 4 para un 2,1% y Oriente con 1 para el 0,5%. El resto no fabrica medicamentos de esta asociación.

Como una coincidencia interesante, se puede plantear que en idéntico orden se comportan los Esenciales de Riesgo 3, con 3 por Reinaldo Gutiérrez (1,6%), 2 por Medsol para el 1%, 1 por Oriente (0,5%) y 1 también por el CINC (0,5%).

Debe destacarse que si bien a los efectos del CBM, estas categorías son muy utilizadas, como antes se explicó, los niveles

de riesgo son relativamente recientes y su uso es limitado.

La primera actividad reguladora en la que se han conjugado estos elementos para determinar políticas ha sido, la selección de la lista de productos para la exigencia de bioequivalencia obligatoria y en segundo lugar el presente estudio.

### **3. Caracterización del respaldo de calidad**

#### *a) Especificación de calidad*

Las farmacopeas oficiales en el país conforme los Requisitos (Parte II, 3, f) para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano vigente [5] son la de los Estados Unidos de Norteamérica (USP), la británica (BP) y la internacional de la OMS (FI).

Es tradición que para productos muy antiguos, que incluyen asociaciones de empleo histórico, para los que no están reportados en las farmacopeas y ante determinadas dificultades se desarrollen las técnicas propias del fabricante (TF), las que se aprueban durante el registro, renovación o modificación del registro del producto por el CECMED. Los resultados generales de la caracterización realizada en este estudio, revelan que las especificaciones farmacopeicas se aplican para 123 productos, lo que representa el 66,8%, es decir, más de la mitad poseen una calidad referenciada internacionalmente. Respaldados por una especificación propia del fabricante se mantienen 61, (el 33,1% restante), lo que se considera elevado.

Ningún producto se analiza por la FI, a pesar de que en la última edición de la misma ya se encuentran incluidos los medicamentos antirretrovirales. La USP es la referencia más utilizada.

El desglose por farmacopea es como sigue: USP, un total de 73 (39,7%); BP, un total de 46 (25%) y USP/BP, un total de 4 (2,2%).

Un total de 61 productos se analizan por Técnica del Fabricante (33,1%).

En el desglose de las especificaciones de los medicamentos de acuerdo con su productor se desprende que los laboratorios que fabrican un escaso número de productos los mantienen amparados por farmacopea al 100%. Tal es el caso de las empresas 8 de Marzo y Oriente.

Del resto, el mayor porcentaje del total de sus productos analizados por farmacopea lo presenta Novatec con 13 (68,4% del total de 19), todos ellos por USP. Le sigue Reinaldo Gutiérrez con 61, para un 64,9%, del total de sus productos (el 50% por la USP y casi un 15% por la BP). Es relevante también Medsol que de 54 productos analiza 36 por farmacopea para un 64,3%, siendo la mayoría por la BP.

El mismo análisis aplicado al empleo de técnicas de fabricante lleva a la conclusión de que es Reinaldo Gutiérrez el laboratorio con mayor número de productos con especificaciones propias, 33 (35,1%), seguido de Medsol con 20 (35,7%) y Novatec con 6 (31,6%). Se descarta el análisis del CINC cuyo único producto es de TF.

A través de las encuestas realizadas a los fabricantes fueron identificados los motivos por los que no reportan sus productos por farmacopeas internacionales. Entre ellas resulta de interés el siguiente: *“...el producto se encuentra en farmacopea, pero la fábrica no dispone de la monografía como es el caso de los antirretrovirales que se encuentran reportados en la FI de la OMS, la cual hasta ahora no ha estado disponible.*

#### *b) Perfiles de disolución.*

En general, no se ha exigido por el CECMED la presentación de resultados de perfiles de disolución que caractericen la velocidad de liberación de los productos en el tiempo.

Con la aprobación de la Regulación, sobre Requerimientos para la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para los Productos Farmacéuticos Multiorigen [6] mediante la Resolución del Buró Regulatorio de Protección para la Salud No. 20 / 2001, la cual está en línea con la emitida por la OMS en el año 1996 [7], se dejó claro en qué casos y bajo qué condiciones se aceptaban en Cuba los perfiles de disolución como evidencias de intercambiabilidad, sin que fuera necesario realizar estudios de bioequivalencia en humanos u otros ensayos *in vivo*, no obstante, su implementación ha sido pobre.

En la práctica, se han desarrollado perfiles de disolución debido a las exigencias externas para las exportaciones. La situación reguladora actualmente se modifica, ya que en la nueva regulación sobre ensayos de disolución, se incluye un método recomendado para comparar los perfiles de disolución en cuanto a su similitud y basándose en la clasificación biofarmacéutica, contribuye a determinar los casos excepcionales en los que este ensayo puede sustituir un estudio de bioequivalencia *in vivo* y los casos en que puede ser usado para demostrar intercambiabilidad terapéutica.

También en la regulación de Modificaciones al registro que se elabora por primera vez en el país y que se encuentra en etapa de aprobación, se establece la necesidad de perfiles comparativos con el producto, antes de incorporar el cambio propuesto en caso de modificación, las más comunes se mencionan a continuación:

- Sustitución de un excipiente de la formulación por uno comparable.
- Modificaciones menores en el proceso de fabricación del producto terminado declarado en el registro.
- Cantidad de excipientes en la formulación, en más del 5 y hasta el 10%.

A partir de los datos obtenidos durante el diagnóstico sobre *perfiles de disolución* en tabletas y cápsulas CBM 2005, se evidencia que son bajas las proporciones de productos a los que se le han desarrollado perfiles. El estado de los productos, por laboratorio fabricante es el siguiente:

CNIC, 8 de Marzo, Novatec y Medsol son los de mejores resultados con 100, 80, 52,6 y 37,5%, de sus productos con perfiles de disolución respectivamente, sin embargo, las metas para el desarrollo de los perfiles y sobre todo las prioridades, no pueden trazarse de manera idéntica a los índices analizados anteriormente. Las necesidades de cambios por sí solas, una vez que se apruebe la regulación de modificaciones al registro, implicará que se desarrollen los perfiles en los casos establecidos. Adicionalmente, deben ser los resultados de los estudios y la aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica los que brinden las pautas. Esto es una perspectiva de trabajo que debe fortalecerse.

*c) Aspectos que deben incluirse en la caracterización.*

En lo referente a equivalentes farmacéuticos de formas farmacéuticas sólidas de absorción sistémica, la prueba de disolución es un indicador clave, por eso, este y otros indicadores han sido identificados como elementos indispensables durante la ejecución de este diagnóstico, otro elemento que sirvió de punto de partida para la identificación de nuevos indicadores fueron los

acuerdos tomados en 2 de los eventos que el CECMED ha realizado, el primero, en ocasión de celebrarse el XV Aniversario de la creación del CECMED y el segundo, el Taller de Intercambiabilidad Terapéutica de Productos Genéricos y Estudios de Bioequivalencia, celebrado en Junio de 2005. En resumen, se considera necesario:

- Cuantificar el número de productos tributarios al ensayo de disolución, en los que este, se encuentre incluido dentro de los Índices de Calidad aprobados para el registro.
- Identificar los productos a los que se requiere que sus fabricantes desarrollen el ensayo de disolución [8].
- Clasificar el tipo de método empleado en la cuantificación del ingrediente farmacéutico activo en cuanto a su origen.
- Cuantificar el número de técnicas de análisis para la valoración del principio activo y para la determinación del porcentaje liberado que se encuentren validadas, ya sean técnicas oficiales o técnicas de fabricante.

## Conclusiones

1. De los 280 medicamentos correspondientes a las formas farmacéuticas sólidas de tabletas y cápsulas, de acción sistémica, 184 son de fabricación nacional (65,7%), de ellos 173 son tabletas y 11 son cápsulas.
2. Las asociaciones prioridad / riesgo revelan que, de los productos en estudio, 12 son tabletas vitales, con el máximo nivel de riesgo, mientras que son vitales de riesgo 2, 46 productos y 7 son Esenciales de Riesgo 3.
3. El respaldo de calidad diagnosticado mediante especificaciones farmacopeicas del producto terminado está garanti-

zados para 116 tabletas de un total de 173, por lo que está presente en el 67,0% y en 7 cápsulas de 11 que se fabrican en el país, para un 63,6%. La USP es la farmacopea más frecuentemente empleada (73 medicamentos para el 59,3%), seguida de la BP que se usa en 46 casos, para el 37,4%, por último, en 4 productos se usa indistintamente, para el 3,2%.

4. El fabricante con mayor número de productos amparados por técnica de fabricante es Reinaldo Gutiérrez con 33 productos y esto implica el 35,1% de su producción, seguido de Medsol con 20, para el 35,7% del total de sus productos.
5. La caracterización del porcentaje de liberación en el tiempo mediante perfiles de disolución está garantizada para el 28,8% de los productos.

### Recomendaciones

1. Completar la caracterización de los productos estudiados con los nuevos indicadores identificados.
2. Exigir que los fabricantes planteen una estrategia de prioridades para erradicar las debilidades encontradas, teniendo en cuenta los criterios de prioridad y riesgo discutidos anteriormente.
3. Que sea evaluada la propuesta de los 12 Medicamentos vitales de riesgo 3, para priorizar acciones de fortalecimiento de su calidad y control por parte del CECMED y de los productores.
4. Que por las partes involucradas, continúe el trabajo de establecimiento de prioridades para identificar un segundo grupo de productos que permita de forma organizada dar continuidad al fortalecimiento de calidad de estos medicamentos, con la máxima participación de

los fabricantes, sobre todo los de aquellos que puedan iniciar las acciones a más breve plazo.

5. Que fabricantes y reguladores se retroalimenten permanente de las listas de prioridades con los Vitales de Riesgo 3 conforme se van emitiendo los CBM anuales.
6. Fomentar la realización de perfiles de disolución con vistas a caracterizar la velocidad de liberación de las cápsulas y tabletas de producción nacional y en los casos excepcionales en los que el ensayo de disolución puede sustituir un estudio de bioequivalencia *in vivo*.

### Referencias Bibliográficas

- [1] CDF (2005) Cuadro Básico de Medicamentos. <http://www.cdf.sld.cu/cb2005.htm>.
- [2] RPARF (2005). Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia, las bioexenciones y las estrategias para su implementación. Documento borrador. <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/bedocumentocientificoborradorespanol.pdf>
- [3] Nehal A. Kasim et al. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. Molecular Pharmaceutics. Vol. XXXX. No. XXXX, 2004.
- [4] PARF (2005). Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. GT BE. <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/besp-index.htm>.
- [5] Resolución MINSAP No. 168 / 2000 Aprueba y Pone en Vigor los Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. 2000-10-04.
- [6] Resolución BRPS No. 20 / 2001. Aprueba y Pone en Vigor los Requerimientos para la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para los Productos Farmacéuticos Multiorigen. 2001-06-13.
- [7] Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration to Establish Interchangeability. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A Manual for a

Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series, No. 5. WHO, Geneva. 1999.

- [8] Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA, 1997.

### Agradecimientos

No habría sido posible realizar este trabajo sin la valiosa contribución brindada por las siguientes personas:

Juan Carlos Valdés (Laboratorios Novatec); Sergio Ibáñez (Laboratorios Novatec); Oscar Quintela (Laboratorios Medsol); Olga Lidia Rodríguez (Laboratorio Reinaldo Gutiérrez); Miriam Fonseca (Laboratorio Reinaldo Gutiérrez); Evelio Rodríguez (Laboratorio 8 de Marzo); Xiomara Cisneros (Laboratorio 8 de Marzo); Maritza Coreaux (Laboratorio Oriente); Carlos Villalón (Laboratorio Oriente); Blanca Rodríguez y Sergio Gil (QUIMEFA).

## IMPLEMENTACIÓN DE LA REGULACIÓN DE MODIFICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Judith D. Cartaya López, S. Deybis Orta Hernández, Lidice Fernández Gutierrez, Dayanira Ortega Larrea

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

### Resumen

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es la autoridad competente encargada de evaluar y autorizar la realización de los ensayos clínicos en Cuba, cuyo desempeño regulador debe dar respuesta al acelerado desarrollo de la Industria Biofarmacéutica y el consecuente reordenamiento y perfeccionamiento de las investigaciones clínicas. Muestra reciente de esta premisa es la actualización, sobre los requerimientos que deben cumplimentar las Modificaciones para Ensayos Clínicos Autorizados. Los resultados de evaluación de la implementación del Anexo No. 6 de la Regulación No. 21-2000, en los primeros 6 meses, muestran un impacto favorable de su cumplimiento tanto por Promotores, Instituciones y el CECMED, traducido en la clasificación y tratamiento adecuado de modificaciones menores y mayores, agilización en el proceso de evaluación con un promedio de 31,2 días, incidencia satisfactoria en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y perfeccionamiento de la etapa de ejecución de los ensayos clínicos.

**Palabras Claves:** Modificaciones en los Ensayos Clínicos, Buenas Prácticas Clínicas, Ensayos Clínicos

### Introducción

La Resolución Ministerial No. 178 de 1991 dispone que a los efectos de garantizar la seguridad, protección, derechos y beneficios de los sujetos (voluntarios sanos y pacientes) que intervienen en los ensayos clínicos en Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es la autoridad competente encargada de evaluar y autorizar la realización de este tipo de estudios; cuyo desempeño regulador debe dar respuesta al acelerado desarrollo de la Indus-

tria Biofarmacéutica del país y el consecuente reordenamiento y perfeccionamiento de las investigaciones clínicas [1-2].

Los Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos plantean en su capítulo de Generalidades que durante la planificación, ejecución y conducción de los ensayos clínicos es preciso la aplicación y el estricto cumplimiento de lo establecido en las "Buenas Prácticas Clínicas" (BPC) vigentes en el país, con el propósito de que la información clínica generada tenga calidad e imparcialidad y los resultados obtenidos sean confiables, comparables, aceptados y creíbles a los niveles más exigentes [1-3].

La evaluación del nivel de cumplimiento de las BPC en los Ensayos Clínicos ha permitido identificar diversas insuficiencias, incumplimientos y desconocimiento en ocasiones de estas guías [3-9]. Entre las principales no conformidades detectadas en las inspecciones realizadas se encuentran las relacionadas con las deficiencias y cambios en los estudios que no han sido autorizados por el CECMED, la falta de adherencia al protocolo autorizado y el mal manejo de las modificaciones aprobadas [3,4].

Se identifican y documentan cambios en el protocolo pero no se actúa en consecuencia desde el punto de vista regulador, y por otro lado, el balance estadístico del número de modificaciones a los ensayos clínicos autorizados que se presenta al CECMED,

va en incremento cada año [3,10]. Todos estos elementos hicieron evidente la falta de requerimientos específicos para el tratamiento de las modificaciones en los ensayos clínicos, en la Regulación que establece los Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos.

Con estos elementos se procedió a la elaboración de la regulación "Requerimientos para la Modificación a Ensayos Clínicos", que inició su circulación en el marco de la I Conferencia de Reglamentación farmacéutica del CECMED y siguiendo los pasos establecidos en el plan de regulaciones (circulación interna y externa, adecuación de los comentarios y revisión y aprobación), se aprueba el 31 de Octubre del 2005, con un plan de implementación que incluyó la divulgación centralizada en la intranet y pagina Web del CECMED y por correo electrónico a los Centros promotores e instituciones involucradas en la ejecución de los ensayos clínicos, de la información de su aprobación y puesta en vigor en el mes de diciembre, su publicación en página web y diseminación realizada en los meses de noviembre y diciembre [11].

Los aspectos señalados con anterioridad constituyen las premisas para la realización de este trabajo con el propósito de evaluar los resultados de la implementación de la regulación que establece los requerimientos para la realización de los trámites de modificación a los ensayos clínicos en el CECMED.

### Métodos

Se tuvo en consideración la experiencia de la agencia reguladora nacional (ARN), el criterio de expertos nacionales y los resul-

tados de la información obtenida mediante:

- Planes de evaluación, registros de Control de Autorizaciones y Modificaciones de Ensayos Clínicos, solicitudes de trámites de modificaciones, cartas de notificación de modificaciones menores y certificados de Modificación de Ensayos Clínicos autorizados por el CECMED en el período entre 2005 y 2006.
- La evaluación de los resultados del cumplimiento del Programa Nacional de Auditorías a Ensayos Clínicos, del 2001 al 1er semestre del 2006, con la identificación de las deficiencias, no conformidades, u otras observaciones en los Informes Finales de las Auditorías.

Toda la información recopilada se resume y se presenta en forma de cuadros y tablas para su mejor comprensión.

### Resultados y Discusión

La regulación 21-00 "Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos", aprobada y puesta en vigor mediante la Resolución del MINSAP No. 166 / 2000 el 4 de Octubre del año 2000, respecto a la Solicitud de Modificación de Ensayos Clínicos Autorizados establece por primera vez, aspectos generales relacionados con la documentación y dictamen final [1].

El desarrollo acelerado en la Industria Biofarmacéutica del país ha conllevado al reordenamiento y perfeccionamiento de las investigaciones clínicas en los seres humanos, con un incremento notable las solicitudes de Autorización y Modificación de ensayos clínicos en sus diferentes fases, en particular para los productos biológicos en los que se acumula el mayor número de estudios autorizados por el

CECMED, tanto para conocer el perfil farmacológico, como para demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos previo a su Registro y comercialización [2, 3, 10].

La evaluación del cumplimiento de las BPC mediante el Programa Nacional de Auditorías a Ensayos clínicos ha permitido identificar diversas deficiencias entre las que se cuentan, las relacionadas con los cambios no autorizados por la ARN, falta de adherencia al protocolo y el mal manejo de las modificaciones aprobadas[3-9].

En este contexto, es aprobada por el CECMED mediante la Resolución No. 82 /05, una nueva regulación sobre los requerimientos que deben cumplimentar las Modificaciones para Ensayos Clínicos Autorizados que constituye el Anexo No. 6 de la Regulación No. 21-2000 (Anexo 1). Este documento tiene como objetivo principal brindar en detalle la información necesaria de tipo administrativo y técnico, para que el trámite y la evaluación de la solicitud de Modificación a Ensayos Clínicos autorizados puedan realizarse de manera ágil, pertinente y oportuna [5, 11].

Teniendo en consideración, la importancia que tienen los cambios en los ensayos clínicos durante su ejecución o una vez finalizados para garantizar el cumplimiento de BPC, la necesidad de agilizar el proceso de evaluación en este tipo de trámite y en concordancia con el estado del arte respecto al tratamiento regulador por otras ARM a este tipo de trámites, se establece la clasificación de las Modificaciones en Menores y Mayores atendiendo a su repercusión en la concepción y diseño del estudio autorizado, implicación en los sujetos, naturaleza, número y magnitud del cambio, impacto en los futuros resultados del estudio, adherencia al protocolo en ejecución y

cumplimiento de las BPC [2, 11-14]. En este sentido ofrece una guía a los solicitantes con los ejemplos prototipo, donde las modificaciones menores están relacionados frecuentemente con cambios en los aspectos administrativos y legales u otros aspectos que se consideren mejoras pero no tienen implicación en el sujeto y diseño del estudio (participantes del estudio, sitio de investigación, extensión del periodo de Validez de la Autorización para el inicio del estudio, valores normales de laboratorio, actualización en los criterios de evaluación incluidos en el estudio, lenguaje del consentimiento, formato de CRD, consideraciones prácticas, cronograma, entre otras), y las modificaciones mayores con cambios en los objetivos, hipótesis, diseño, métodos de evaluación de la respuesta, esquemas de tratamiento, aspectos de la evaluación Químico-Farmacéutico-Biológica y evaluación estadística, criterios de selección que repercuten en la concepción y/o diseño del estudio y una mayor agresión a los sujetos [5, 11].

En función de su clasificación se precisa la información que debe contener la documentación que se presenta para realizarlas, características de las modificaciones que incluye la referencia de los tiempos de evaluación, siendo más expedita para las notificaciones ( $\leq 40$  días) y para la solicitud de modificaciones ( $\leq 60$  días), cuya ejecución precisa de la emisión de certificado que avale su autorizo por el CECMED. La regulación incluye otras consideraciones respecto a su evaluación, control, inspección y seguimiento que deben tenerse en cuenta en el tratamiento diferenciado de los cambios [5, 11].

Previo a la implementación oficial del anexo, se realizó la divulgación centralizada en la intranet y pagina Web del



CECMED y por correo electrónico a los Centros promotores e instituciones involucradas en la ejecución de los ensayos clínicos de la información de su aprobación y puesta en vigor, en el mes de diciembre del 2005.

Con el propósito de facilitar la comprensión de los resultados a partir de la implementación se muestran en la Tabla 1, los trámites de modificación a ensayos clínicos evaluados a partir del mes de diciembre del 2005 hasta el mes de mayo del año en curso que suman un total de 14, de ellos 11 (78,5%) corresponden a solicitud de modificaciones y 3 (21,5%) a notificaciones según la clasificación que establece la regulación de modificación. Como se puede observar, los 3 rechazos correspondieron a solicitud de modificaciones que tratan de cambios mayores cuya naturaleza y magnitud implican una repercusión importante en los resultados futuros y cumplimiento de buenas prácticas y cuya solución requiere por lo general de un nivel de complejidad mayor (en estos casos fue motivado por deficiencias e insuficiente información QFB del producto para la solicitud) [11-14].

En el mismo periodo se revisaron los trámites de ensayos clínicos autorizados y modificados y fueron comparados con los datos acumulados del 2005 desde enero a noviembre, teniendo en cuenta que en esta etapa la regulación se encontraba en la fase más próxima a su aprobación y desde entonces se inició el ejercicio de evaluación de la misma con el objetivo de comprobar desde el punto de vista organizativo los ajustes internos necesarios para introducir su implementación. Se incluyeron los productos biológicos, los medicamentos y productos naturales y el resumen de la información obtenida se muestra en la

Tabla 2, siendo evidente el incremento en el número de Autorizaciones a ensayos clínicos y la tendencia esperada de aumento en los trámites de modificaciones autorizadas con respecto a 2005, en particular para los productos biológicos los cuales acumulan el mayor número de estudios autorizados por el CECMED. También se aprecia como previo a la implementación que se autorizaron un total de 20 solicitud de modificaciones, de las cuales se logró la identificación de 2 cambios menores. A partir de la implementación de la regulación de modificación, se han autorizado un total de 8 trámites de modificaciones y se han evaluado 3 notificaciones de cambios menores.

Se realizó además un análisis del comportamiento del tiempo de evaluación de las 11 solicitudes de modificación, constatándose en el 100% su conclusión en el tiempo establecido [11], ( $\leq 60$  días) arrojando un tiempo promedio de 31,2 días, con valores mínimos y máximos de 11 y 45 días respectivamente. Se apreció un comportamiento similar en las notificaciones recibidas realizándose la evaluación expedita de cada una y el envío de carta de notificación en  $\leq$  a 40 días.

Como se puede apreciar en la Tabla 3, estableciendo un análisis comparativo del comportamiento de la evaluación de los trámites de modificación en el tiempo en los últimos 4 años, se evidencia una disminución gradual que redundará en un nivel de agilización notable alcanzada en la evaluación de los mismos de hasta un mínimo de 1,1 meses o 31,2 días en el año 2006, lo cual constituye un indicador del cumplimiento de los objetivos de la regulación de modificaciones en la agilización del proceso de evaluación de estos trámites y con ello la incidencia satisfactoria en el perfec-

cionamiento durante la etapa de ejecución de los ensayos clínicos.

La evaluación del cumplimiento de BPC, luego de la implementación del Programa Nacional de Auditorías a Ensayos Clínicos en el 2001, ha contribuido favorablemente en la identificación de los problemas y las insuficiencias que existen relacionadas con la planificación, ejecución y conducción de los ensayos clínicos en el país y ha permitido tomar las acciones correspondientes y establecer prioridades en la búsqueda de soluciones. El tratamiento y manejo inadecuado de los cambios fue una de las causas principales constatadas en las no conformidades críticas, que constituyó un elemento importante en la identificación de la falta de requerimientos específicos para el tratamiento de las modificaciones en los ensayos clínicos en la Reg. 21/2000 Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos vigentes y móvil para desarrollo del Anexo 6 de la misma.

Se revisaron los informes finales de las 35 auditorías realizadas entre los años 2003 y 2006 y se identificaron las principales deficiencias detectadas inherentes a Promotores, Investigadores y monitores (Tablas 4 y 5). Se destacan las deficiencias relacionadas con las modificaciones, en orden según la frecuencia de aparición que ocupan en cada uno de los casos entre el primero y tercer lugar.

Es importante en este contexto, destacar de la aplicación de la regulación la apreciable mejoría desde el punto de vista cualitativo, con respecto a deficiencias relacionadas con el manejo de los cambios en las auditorías en etapa de ejecución de los ensayos clínicos teniendo en cuenta lo que implican en los resultados de los estudios y en el proceso de obtención del Registro Sani-

tario, los cambios no autorizados. En este sentido, aunque es quizás breve el tiempo de implementación, se evalúa como positivo no haberse detectado deficiencias relacionadas con modificaciones mayores, sin embargo, la causa más frecuente de no conformidad en los ensayos clínicos auditados en el año en curso corresponde a la necesidad de notificación de cambios menores lo cual exige continuar la incidencia directa y activa sobre estas deficiencias.

### Conclusiones

Se inició la implementación oficial del Anexo 6, Requerimientos para la Solicitud de Modificaciones a Ensayos Clínicos Autorizados a partir de Diciembre del 2005. Como resultado de la aplicación en los trámites de Modificación a Ensayos clínicos se han evaluado 14 solicitudes de modificación a ensayos clínicos que incluyen 11 modificaciones y 3 notificaciones, en un periodo de 6 meses a partir de Diciembre hasta mayo del 2006. Se cuantifican los ensayos clínicos y modificaciones autorizadas, siendo evidente la tendencia al incremento en el número de trámites autorizados del 2006 con respecto al 2005, en particular para los productos biológicos que constituye casi la mitad de los estudios autorizados.

Como resultado de la implementación de la regulación de modificaciones se logró una disminución en los tiempos de evaluación de trámites de modificaciones con un tiempo promedio de 31,2 días.

Se evaluaron desde el punto de vista cualitativo los incumplimientos de las BPC, haciendo énfasis en las relacionadas con los cambios y modificaciones realizadas durante la ejecución de los ensayos clínicos autorizados, detectándose después de

la implementación de la regulación deficiencias el manejo de las modificaciones solamente relativas a la necesidad de notificación de cambios menores.

Se constató una incidencia satisfactoria en el cumplimiento de las BPC y perfeccionamiento de la etapa de ejecución de los ensayos clínicos, con respecto al manejo de los cambios mayores.

Se debe continuar haciendo énfasis en las actividades relacionadas con la evaluación del cumplimiento de BPC en los ensayos clínicos en el adecuado manejo de los cambios menores,

### Referencias Bibliográficas

- [1] Orta SD, Sánchez CA, Pérez RO, Sánchez R. Regulación No. 21-2000. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. CECMED; 2000.
- [2] Orta S. D. Programa Nacional de Auditorías a Ensayos Clínicos. CECMED. Cuba. 2001
- [3] Fernández L, Orta S. D, Cartaya J. Resultados de la aplicación del Programa Nacional de Inspecciones/Auditorías a Ensayos Clínicos con Vacunas. Suplemento especial Anuario Científico ISSN 1684-1867, La Habana, Cuba: 2004
- [4] CECMED (Cuba). PNO 06.019 "Metodología para la realización de Auditorías a Ensayos Clínicos". El Centro; 2000.
- [5] Orta SD, Cartaya J, Fernández L, Torres O, Troche M Rodríguez J, Chong E. Requerimientos para la Modificación a Ensayos Clínicos. Proyecto. Suplemento especial Anuario Científico ISSN 1684-1867 vol 2, La Habana, Cuba: 2005
- [6] CECMED (Cuba). Regulación No. 20/2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: CECMED; 2000
- [7] Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica. (BPC). Biomedical Systems. El medicamento I+D. Investigación Clínica N° 2. España, Barcelona: 1997.
- [8] New printing of Revised April 1, 1998 Code of Federal Regulations. Good Clinical Practice. Parts 50, 54, 56, 312, 314 Plus ICH Guidelines as adopted by the FDA. RegStart. Building Better Researchers. U.S.A. 1998
- [9] Orta SD, Ortega G. Regulación No. 26-2000. Requerimientos para Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes. La Habana, Cuba. CECMED; 2000.
- [10] Orta S. D. La evaluación clínica-farmacológica. Caracterización e impacto regulador en los ensayos clínicos y registro de medicamentos. Tesis para optar por el Grado de Master en Farmacología Experimental. La Habana. CECMED. 2001
- [11] CECMED. Anexo 6. Requerimientos para la Solicitud de Modificaciones a Ensayos Clínicos autorizados de la Regulación No. 21-2000. Cuba 2005
- [12] FDA. Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products. CDER. CBER. USA. 1996.
- [13] Manual of Standard Operating Procedures and Policies. Changes to an Approve Application - Administrative Handling and Review of Annual Reports. CBER Regulatory SOP 8411.1. CBER/FDA. October 2001.
- [14] CECMED. Regulación no. 33 – 2003 Cambios al Proceso de Producción de Productos Biológicos Registrados. Comparación de Productos Biológicos. CECMED. Cuba. 2003

**Tabla 1. Trámites de Modificaciones de Ensayos Clínicos evaluados. CECMED. 2006\***

Tipo de trámites	Dictamen				Total	
	Aprobados		Rechazados			
	cantidad	porcentaje	cantidad	porcentaje	cantidad	porcentaje
Modificación	8	72	3	100	11	78,5
Notificación	3	28	-	-	3	21,5
TOTAL	11	78,5	3	21,5	14	100

\* Incluye información de diciembre 2005 a mayo del 2006

**Tabla 2. Trámites de Ensayos Clínicos, Autorizados y Modificados. CECMED. 2005-2006 \***

Tipo de producto	Trámites					Total	
	AEC		MOD				
	2005	2006	2005	2006		2005	2006
				MOD	NOT		
Biológicos	15	25	15+1	7	2	31	34
Medicamentos	3	3	1	1		4	4
Productos naturales	5	3	2+1	-	1	8	4
Total	23	31	20	8	3	43	42

\* 2005 incluye información de Enero a Noviembre, 2006 incluye información de Dic 2005 a mayo del 2006. AEC: Autorización de Inicio de Ensayo Clínico. MOD: Modificación de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos

**Tabla 3. Tiempo Promedio de Evaluación de Trámites de Modificación a Ensayos Clínicos. CECMED. 2003-2004**

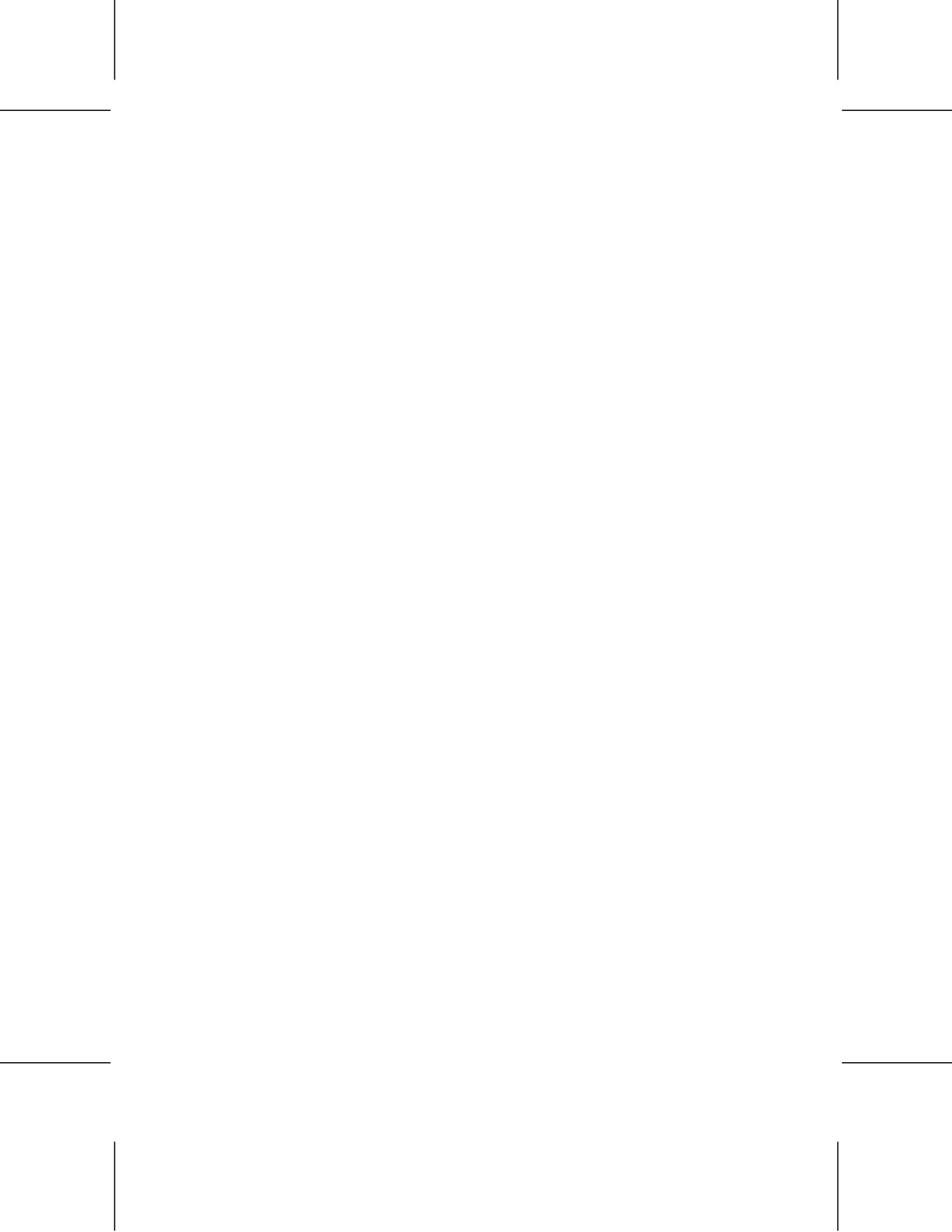
Año	Tiempo de evaluación de trámites de MOD/AEC
2003	84 días
2004	74 días
2005	56 días
2006	31,2 días

**Tabla 4. Principales deficiencias detectadas en Auditorías a ensayos clínicos**

Inherentes al Promotor, Investigador y Monitor
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cambios en el protocolo que no han sido autorizados por el CECMED.</li> <li>▪ No se identifican, ni documentan los cambios y la falta de adherencia al protocolo autorizado.</li> <li>▪ Se identifican y documentan cambios en el protocolo pero no se actúa en consecuencia (propuesta de modificación al promotor) Cancelación de EC en etapa de planificación y/o ejecución.</li> <li>▪ Desconocimiento de las modificaciones aprobadas en el protocolo en la documentación del estudio.</li> <li>▪ No adherencia al protocolo autorizado</li> <li>▪ Utilización de lotes no autorizados</li> <li>▪ Deficiencias en etiquetas y rotulados del producto y las muestras</li> <li>▪ Deficiente control, almacenamiento del producto en investigación (Registros, PNO)</li> <li>▪ Falta del control de temperatura en el almacenamiento de las muestras (Registro, Cadena de frío)</li> <li>▪ Deficiencia en el llenado de los CRD</li> <li>▪ Documentación y registros incompletos, ausentes o mal llenados Deficiencia en la organización y logística en el terreno para la ejecución del ensayo</li> <li>▪ Falta de preparación del personal (profesional, técnico y de servicios) involucrados en la ejecución del ensayo</li> <li>▪ Fallas en la aleatorización</li> </ul>

**Tabla 5. Principales Deficiencias detectadas en Auditorías a Ensayos Clínicos**

Inherentes al Investigador
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se constata la notificación de cambios menores y la respectiva aprobación del comité de ética</li> <li>▪ Faltan los PNO'S del personal técnico que participa en el estudio</li> <li>▪ Ausencia de las instrucciones para el manejo del producto en investigación</li> <li>▪ Falta de firma en los registros de entrega del medicamento</li> <li>▪ Violación de criterios de inclusión</li> <li>▪ Falta de convenio de trabajo</li> <li>▪ Deficiencias en el llenado de los CRD</li> <li>▪ Errores e insuficiente información en la historia clínica de los pacientes</li> </ul>



# Tesis de Grado

---

## IMPLEMENTACIÓN DE LA MEJORA EN LOS SERVICIOS DE LA AUTORIDAD REGULADORA DE MEDICAMENTOS (CECMED)

Gretel Frias Ferreiro, Ana Mayra Ysa Sánchez

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

### Resumen

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) como la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) cubana, tiene la misión de asegurar que los productos farmacéuticos disponibles tengan la calidad, seguridad y eficacia requeridas, ya sean importados o de fabricación nacional. Para dar cumplimiento a ello se ha propuesto el mejoramiento de sus procesos, con vistas al perfeccionamiento de los servicios que brinda y el incremento en la satisfacción de sus clientes.

En este trabajo, que tiene como objetivo fundamental, el diseño e inicio de la implementación del proceso de medición, análisis y mejora en la ARM, para lo cual ha sido necesario el establecimiento de indicadores, criterios y métodos de medición que permitan la evaluación de la eficacia de los procesos de realización y la disminución de no conformidades, así como iniciar la comunicación con sus clientes externos a partir de conocer su satisfacción con los servicios que se ofertan; obteniéndose como resultados, la creación de mecanismos de medición y análisis, antes no existentes, sensibilizar a los especialistas en la necesidad de su ejecución para evaluar los resultados del trabajo, lograr expresar y transmitir por primera vez resultados cuantitativos a la Dirección sobre el comportamiento de la eficacia de los procesos y de la satisfacción del cliente.

En el desarrollo de este trabajo se elaboraron además procedimientos e instructivos de trabajo y se utilizaron técnicas y herramientas tales como tormenta de ideas, trabajo en grupo, entrevistas y encuesta a clientes externos, diseño de diagrama de flujo, además de la realización de diagrama de Pareto y diagrama de Ishikawa, a través del uso del software estadístico MINITAB, todo lo cual contribuyó de una manera importante al logro del objetivo propuesto.

**Palabras Claves:** sistema de gestión de la calidad, indicadores de eficiencia, mejora de procesos, satisfacción de clientes externos.

### Introducción

El término calidad surge a mediados del siglo XX, aunque ya desde las primeras civilizaciones se manifiestan las necesidades de la humanidad en relación con el arte y la artesanía y por tanto la preocupación del hombre por el trabajo bien hecho. Ha evolucionado de su forma más simple hasta llegar a un grupo de técnicas, métodos y teorías, que han llegado a ser adoptadas por algunos como una filosofía de vida laboral [1].

En la medida en que los productos y el mercado se ampliaron, las empresas se vieron en la necesidad de establecer el conjunto de especificaciones o exigencias que deben cumplir sus productos y esta situación, en el entorno de un mercado cada vez más competitivo, llevó a los técnicos de calidad a la conclusión de que también la calidad debía ser objeto de normalización. Que todas las empresas debían de aplicar un sistema similar de organización de la calidad, aunque fuese adaptado en cada caso a las características de cada una de ellas.

De esta forma surgieron las normas ISO de la serie 9000, de sorprendente propagación a lo largo de la última década, las cuales proporcionan una guía para el aseguramiento de la calidad, con el fin de garantizar la calidad de los productos finales mediante la aplicación de sistemas repetibles que respeten los principios señalados en ellas [2]. En estas normas se establecen especificaciones de aplicación voluntaria, elaboradas por el consenso de partes interesadas y basadas en resultados de la experiencia y el desarrollo tecnológico. Las actuales normas están basadas en un modelo desarrollado con un enfoque a procesos orientado a la satisfacción del cliente como pieza clave de la organización [3, 4].

La industria farmacéutica no permaneció ajena al impacto que representaron estas normas, dado que la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos y biotecnológicos dependen, en gran medida, de la veracidad con que se desarrollen los procesos productivos en la industria, para lo cual requieren del aval de la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) [5].

Por esta razón, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) se propuso la implantación de su Sistema de Gestión de la Calidad (SGC), tomando como referencia las normas ISO 9000:2000, teniendo en cuenta una metodología que responda al logro de los objetivos propuestos, quedando identificados qué procesos eran necesarios para la realización de sus funciones, así como su secuencia e interacción. Sin embargo, esto no resultaba suficiente, se carecía de criterios y métodos para el establecimiento de la mejora continua, dados por la inexistencia de un sistema de retroalimentación que oriente hacia donde deben dirigirse los

esfuerzos, incidiendo potencialmente en la satisfacción de sus clientes.

Como resultado de lo anteriormente expuesto el CECMED se trazó como meta la implementación del proceso de medición, análisis y mejora y el establecimiento de los indicadores de eficacia apropiados, que permitieran el mejor desempeño de sus servicios; de lo cual surge el presente trabajo que tiene como objetivo el diseño e inicio de la implantación del proceso propuesto, con el fin de evaluar la eficacia de los procesos de realización del CECMED, lograr el perfeccionamiento de los servicios y el incremento en la satisfacción de sus clientes.

## Desarrollo

El trabajo se inició con un diagnóstico realizado en el CECMED, del análisis del entorno interno y externo, obteniéndose como resultado la necesidad de diseñar e implantar el proceso de medición, análisis y mejora como proceso clave del CECMED, sobre la base de los resultados de auditorías internas ya establecidas, la revisión por la dirección, la medición de la satisfacción de los clientes, del control y la gestión de los procesos, de la detección y el seguimiento de las no conformidades, de resultados de análisis de las quejas y reclamaciones; para lo cual se llevó a cabo la metodología descrita en la Fig. 1:

### ***Establecimiento de la interrelación y completamiento de la documentación de los procesos***

Se elaboró el mapa de procesos, donde quedaron representados los procesos de la Alta Dirección (Planificación estratégica, Medición, análisis y mejora, Gestión de recursos humanos); los de realización del servicio (Recepción y entrega, Registro, Liberación de lotes, Autorización de Ensa-



yos Clínicos, Inspección Farmacéutica Estatal, Vigilancia postcomercialización, Control analítico) y los de apoyo (Gestión de recursos materiales, Mantenimiento). Posteriormente se confeccionaron las fichas de los procesos de realización, incluyendo en su estructura: propietario y objetivos del proceso, entradas y salidas con sus proveedores y clientes respectivamente, así como los requisitos para su aceptación; documentación relacionada, recursos materiales y humanos necesarios, criterios y métodos de medición, flujograma y los datos referentes a la elaboración, revisión y aprobación de las fichas.

#### ***Definición de criterios y métodos de medición***

Se definen indicadores de eficacia y métodos de medición apropiados para la medición de los procesos tal como aparecen abajo, los cuales permitieran conocer, controlar y mejorar su gestión [6, 7], quedando establecida una periodicidad trimestral para su evaluación.

#### ***Proceso Recepción y Entrega***

A=  $\frac{\text{No. Solicitudes aprobadas pagadas notificadas en tiempo}}{\text{No. Solicitudes aprobadas/pagadas}}$

B=  $\frac{\text{No. Certificados emitidos en tiempo}}{\text{No. Certificados emitidos}}$

#### ***Proceso Registro***

A=  $\frac{\text{No. Solicitudes evaluadas y concluidas}}{\text{No. Solicitudes a evaluar}}$

B=  $\frac{\text{No. Solicitudes de trámites concluidas en tiempo}}{\text{No. Solicitudes trámites inspeccionadas}}$

#### ***Proceso Liberación de lotes***

A=  $\frac{\text{No. Solicitudes evaluadas y concluidas}}{\text{No. de solicitudes a evaluar}}$

B=  $\frac{\text{No. Trámites concluidos en tiempo establecido}}{\text{No. Solicitud de trámites inspeccionados}}$

C=  $\frac{\text{No. Evaluaciones Trámites inspec. sin no conformidades}}{\text{No. trámites evaluados inspeccionados}}$

#### ***Proceso Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos***

A=  $\frac{\text{No. trámites AEC y mod. AEC concluidos en tiempo}}{\text{No. trámites AEC y mod. AEC realizados}}$

B=  $\frac{\text{No. evaluaciones de EC realizados planificados}}{\text{No. evaluaciones de EC planificados}}$

C=  $\frac{\text{No. de EC autorizados auditados}}{\text{No. auditorías planificadas}}$

D=  $\frac{\text{Informe final de auditoría entregado en tiempo}}{\text{Auditorías realizadas}}$

#### ***Proceso Inspección Farmacéutica Estatal***

A=  $\frac{\text{Informes IFE OK}}{\text{Informes IFE elaborados}}$

B=  $\frac{\text{Entrega de informe en tiempo establecido}}{\text{Inspección concluida}}$

C=  $\frac{\text{Entrega de respuesta en tiempo establecido}}{\text{Trámites de LSOF concluido}}$

D=  $\frac{\text{Total de IFE inspeccionadas}}{\text{Total de IFE planificadas}}$

#### ***Proceso Vigilancia Postcomercialización***

A=  $\frac{\text{No. Investigaciones realizadas en tiempo}}{\text{No. Investigaciones realizadas}}$

B=  $\frac{\text{No. Medidas adoptadas}}{\text{No. Medidas Emitidas}}$

#### ***Proceso Control Analítico***

A=  $\frac{\text{Solicitudes de ensayo aceptadas}}{\text{Solicitudes de ensayo solicitadas}}$

B=  $\frac{\text{Informe de Ensayo entregado en tiempo establecido}}{\text{Solicitudes de ensayo aceptadas}}$

### ***Diseño y preparación de la encuesta para medición de la satisfacción del cliente externo***

Dado que la satisfacción del cliente resulta de proporcionar bienes y servicios que satisfagan o excedan sus necesidades [8] o como resultado de la diferencia entre su percepción del producto y sus expectativas [9], como parte de la implementación de la mejora y parejo a la medición de eficacia de los procesos, se comenzó a trabajar en la elaboración de una encuesta (ver Fig. 2), que recogiera información de la satisfacción de los clientes del CECMED, lo cual además constituye un indicador del proceso medición, análisis y mejora.

Primeramente se identificaron los aspectos sensibles (críticos), que afectan la calidad de nuestros servicios a través de entrevistas, quedando entre estos: la atención directa al cliente, la comunicación con el cliente y los requisitos del servicio

Luego se aplicó una encuesta piloto con el fin de “validar” las condiciones de trabajo posteriores, en cuanto al lugar para su aplicación, formato y estructura de la misma, número de clientes a encuestar y modo de procesamiento de los datos [10].

### ***Diseño del proceso medición, análisis y mejora.***

Creadas las condiciones y teniendo los criterios necesarios se analizaron las actividades y procesos que tributan al proceso objeto de estudio (ver Fig. 3)

La revisión por la Dirección se decidió implementarla una vez definidos y llevados a cabo la evaluación de satisfacción del cliente, la evaluación de procesos, la detección de no conformidades y toma de acciones correctivas, así como su seguimiento y comprobación de mejoras.

Además, se confeccionó el diagrama de flujo y la ficha del proceso, donde quedaron identificados los indicadores de eficacia para su evaluación, siendo estos:

#### **Indicador de cumplimiento de auditorías**

$$ICA = \frac{\text{Total de auditorías realizadas}}{\text{Total de auditorías programadas}}$$

#### **Indicador de no conformidades resueltas**

$$INCR = \frac{\text{No Conformidades resueltas en el período}}{\text{No Conformidades a resolver en el período}}$$

#### **Indicador de percepción del cliente**

$$ICP = \frac{5E + 1B + (-1)R + (-5)M}{\text{Total}}$$

#### **Indicador de eficacia de procesos claves**

$$IePC = \text{Procesos claves eficaces}$$

Es importante señalar que todas las acciones realizadas en este trabajo involucraron, en su mayoría, a especialistas de otras áreas, con los que se crearon grupos de trabajo y se realizaron tormentas de ideas. Igualmente, los resultados obtenidos fueron considerados previamente en el marco de la comisión de calidad, órgano colegiado, para analizar y debatir los aspectos del SGC que se desarrollaban y llegar así al consenso de las soluciones más favorables, lo que permitió involucrar al personal con responsabilidades técnicas y conseguir transparencia durante todo el transcurso.

### ***Medición, monitoreo y análisis de los resultados.***

#### **Eficacia de procesos**

Se tuvieron en cuenta las mediciones correspondientes a dos trimestres: cuarto

trimestre del 2005 y primer trimestre del 2006.

Los resultados de esta primera medición en el 2005 se observan en la figura 4.

En un análisis realizado con los propietarios de los procesos, que resultaron no eficaces, se detallaron las causas que originaron estos resultados fuera de parámetros, así como propuestas de acciones para su mejora (ver Tabla 1).

Los resultados de la segunda medición se observan en la figura 5. Esta etapa se caracterizó por la comprobación de efectividad de las acciones emprendidas en la primera medición y por la presentación de acciones preventivas como acciones de mejora también (ver Tabla 2).

Los procesos de liberación de lotes, autorización de ensayos clínicos y vigilancia postcomercialización a pesar de que mantienen su condición de eficaces, han manifestado una ligera disminución en el valor de algunos de sus indicadores y aunque estos se mantienen dentro de los límites establecidos, debe realizarse un seguimiento de estos y accionar de forma preventiva, con el fin de que se mantengan dentro de los parámetros establecidos y con vistas a que se incrementen nuevamente (ver Tabla 3).

#### Satisfacción del cliente

Se aplicó la encuesta a los clientes externos en dos etapas diferentes (ver Tabla 4).

Se obtuvo un ligero incremento en el índice de percepción del cliente (ICP), siendo este de un 2,66 a un 3,09. De este resultado se puede comentar "*de forma reservada*" que existe un incremento en el índice de percepción del cliente hasta el momento, que aunque no alcanza aún el valor límite, este se encuentra más próximo a la

cifra, que en la primera medición que se realizó.

La tendencia de los resultados obtenidos, es de una mejora en los aspectos identificados como más críticos en la primera etapa de aplicación de la encuesta: entrega en tiempo y calidad y presentación de los certificados emitidos, ya que estos no han sido calificados de "*Mal*" hasta el momento. Así mismo se puede observar, que la calificación otorgada para el resto de los aspectos ha seguido un comportamiento similar a la obtenida en la primera ocasión y resulta significativo que hasta el momento no se ha obtenido en ningún aspecto la calificación de "*Mal*".

Parejo a la encuesta, se llevó a cabo un estudio con los datos existentes de las quejas y reclamaciones recibidas en el CECMED, desde el 2002 al 2004, con el objetivo de obtener más información del cliente sobre los servicios y conocer los motivos que originan la queja. Todas las quejas registradas hasta el momento y que proceden, se corresponden con errores en las certificaciones emitidas por el CECMED para los diferentes trámites (ver Tabla 5).

En el año 2005 y primer trimestre del presente año, se mantiene como causa fundamental de las quejas y reclamaciones recibidas, los errores en las certificaciones emitidas por el CECMED, por lo que se decidió realizar un análisis más específico de los aspectos que más incidían en estos errores, para lo cual se empleó el diagrama de Pareto, con el uso del software estadístico MINITAB (ver figura 6).

El diagrama obtenido muestra que los principales motivos de quejas y reclamaciones y a los cuales debe estar dirigido fundamentalmente el estudio, lo constituyen los errores en la composición (dado por un 19% del total de defectos) y en el

nombre o presentación del producto (dado por un 25% del total de defectos) de los certificados que se emiten.

Es evidente que los errores asociados a la identificación e información técnica son los de mayor ocurrencia, lo cual se corresponde con los de la aplicación de la encuesta, donde entre los puntos frágiles está la calidad de los certificados emitidos y sobre los cuales hay que centrar especial atención; motivo que originó la realización de un *diagrama causa efecto* (ver Figura 7), con la ayuda de una *tormenta de ideas* (brainstorming), con el fin de analizar las causas que puedan estar generando este error y trabajar en función de erradicarlas y disminuir o eliminar el número de quejas.

Esta investigación llevó a la búsqueda de las causas que provocan insatisfacción del cliente, así como a la identificación de acciones, en períodos posteriores permitan la disminución o eliminación de las no conformidades (ver Tabla 6).

A finales del primer trimestre del presente año se comenzó a medir la eficacia del proceso de medición, análisis y mejora diseñado. Este proceso será evaluado trimestralmente, tal y como se declara en la ficha correspondiente, para evaluar la eficacia del sistema de gestión de la calidad.

Con la sistematización de este proceso de medición, análisis y mejora, como una herramienta de trabajo, se obtendrán resultados superiores, a los ya obtenidos en esta etapa preliminar.

#### **Valoración de la mejora**

La mejora en este trabajo está representada fundamentalmente por el logro de implementar y crear los mecanismos de medición, antes no existentes, dado por el establecimiento de indicadores y su chequeo

periódico, para la aplicación y comprobación de mejoras del SGC.

Así mismo, se ha logrado expresar y transmitir por primera vez, resultados cuantitativos a la Dirección sobre el comportamiento de la eficacia de los procesos y de satisfacción del cliente, para la toma de decisiones.

Se ha logrado sensibilizar a los especialistas en la necesidad de aplicación de las técnicas y herramientas para la evaluación de los resultados del trabajo.

Así mismo, la realización de este trabajo permitirá la elevación de la satisfacción del cliente, la transparencia y el ahorro de los recursos necesarios para llevar a cabo nuestras funciones, favoreciendo además a una más rápida disponibilidad del medicamento en el mercado, con la calidad, seguridad y eficacia requerida, así como la recuperación de la inversión realizada durante su obtención.

#### **Conclusiones**

Se evaluó el entorno interno y externo del CECMED a través de un diagnóstico, fundamentalmente dirigido al sistema de gestión de la calidad, que permitió identificar los factores incidían en el desarrollo y mejora del mismo.

Se identificaron los procesos de la alta dirección y de apoyo así como se estableció la interrelación de estos con los de realización, a partir de lo cual se elaboró el mapa de procesos del CECMED.

Se definieron los procesos claves del CECMED.

Se identificaron y midieron los indicadores de eficacia de los procesos de realización.

Se confeccionaron las fichas de los procesos de realización y del proceso medición, análisis y mejora.

Se elaboró y aplicó por primera vez una encuesta para evaluar satisfacción de los clientes externos del CECMED y simultáneamente se analizaron las quejas que de ellos se recibieron.

Se elaboraron los documentos para el tratamiento de no conformidades, la toma de acciones correctivas y preventivas; y la atención a quejas y reclamaciones.

Se diseñó y comenzó la implementación del proceso de medición, análisis y mejora.

#### Referencias Bibliográficas

- [1] Quiroga, Cecilia. Historia del control de Calidad. Disponible en sitio web [www.calidad.org/public/articles](http://www.calidad.org/public/articles). México, 2003
- [2] Fernández Hatre, A. Implementación de un Sistema de Calidad. Norma ISO 9001:2000. 2000.
- [3] Norma ISO 9001:2000 Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos.
- [4] Torrubiano, Juan. Despliegue de la estrategia a través de los procesos clave. Revista Forum Calidad 122/01. España, 2001.
- [5] Ysa Sánchez, Ana Mayra. Tesis de Maestría Calidad: Diseño del Sistema de Gestión de la Calidad en la Autoridad Nacional de Control de Medicamentos. ISPJAE. 2002.
- [6] Rey Peteiro, Domingo. La gestión tradicional y la gestión por procesos (II). Revista Forum Calidad 140/03. España, 2003.
- [7] Mora G., Luis Aníbal. Indicadores de gestión logísticos. 2004. Disponible en sitio web: [web-picking.com](http://web-picking.com).
- [8] Evans, James R. – Lindsay, William. Administración y control de la calidad. 4ta edición internacional Thomson Editors. México, 2000.
- [9] Norma Francesa FD X 50-172 Encuesta de satisfacción de los clientes. marzo 1999. Disponible en sitio web ACSI.USA.

**Tabla 1. Acciones de mejora emprendidas, por proceso, en la primera etapa evaluativa (año 2005).**

Proceso	Indicador	Causa(s) de incumplimiento del indicador	Acciones
Recepción y entrega	A	Incumplimiento de los tiempos de notificación reglamentados para notificación de trámites	Cumplir con los tiempos reglamentados Revisión de los tiempos reglamentados (largo plazo)
	B	Incumplimiento de los tiempos reglamentados para la emisión de certificados	Cumplir con los tiempos reglamentados Revisión de los tiempos reglamentados (largo plazo)
Registro	A	Insuficiente personal para evaluación	Crear mecanismos para captación de personal y habilitar las plazas necesarias (largo plazo) Involucrar en la evaluación a otros especialistas del Dpto. correspondiente que se relacionan con la actividad
		Insuficiente entrenamiento del personal	Entrenamiento del personal
	B	Incumplimiento de los tiempos para evaluación establecidos en reglamentos	Cumplir con los tiempos reglamentados Revisión de los tiempos reglamentados (largo plazo)
		Planificación inadecuada de la evaluación de productos	Planificar la evaluación de forma que no afecte los tiempos establecidos
Inspección Farmacéutica Estatal	B	Demora en la revisión del informe para la toma de decisiones	Agilizar los mecanismos de revisión
	D	Solicitud de las entidades, de suspensión de las inspecciones programadas	Establecer respaldo legal para rechazar solicitud si no se cumplen los requisitos Rechazar la solicitud, en recepción y entrega, si no cumple con los aspectos establecidos

**Tabla 2. Análisis de cumplimiento de las acciones emprendidas en la primera etapa y otras acciones de mejora.**

Proceso	Indicador	Análisis comparativo de los resultados	
Recepción y entrega	A	El indicador A No cumple. El proceso mantiene la condición de no eficaz dado por este indicador, ya que no fueron tomadas las acciones propuestas en el trimestre anterior.	
		Causa(s) de incumplimiento del indicador	Acciones
	B	Incumplimiento de los tiempos de notificación reglamentados para notificación de trámites	Cumplir con los tiempos reglamentados Revisión de los tiempos reglamentados (largo plazo)
		El indicador B cumple. El indicador B ha mejorado, pasando de un 88% a un 94%, al respetarse los tiempos establecidos para emisión de certificados.	
Registro	A	El indicador A cumple. Mejora el indicador de un 82,2% a un 97,6% al involucrarse en la evaluación a otros especialistas del Dpto. que se relacionan con la actividad, pero deben mantenerse las otras acciones propuestas referentes a:	
		Insuficiente personal para evaluación	Continuar desarrollando mecanismos para captación de personal y habilitar las plazas necesarias (largo plazo)
	B	Insuficiente entrenamiento del personal	Entrenamiento del personal
		El indicador B No cumple. Se mantiene el incumplimiento de este indicador, a pesar de existir un incremento significativo del mismo de un 37,6% a un 70,17%, dado por la revisión y mejoras en los mecanismos de planificación.	
		Causa(s) de incumplimiento del indicador	Acciones
		Incumplimiento de los tiempos para evaluación establecidos en reglamentos	Cumplir con los tiempos reglamentados Revisión de los tiempos reglamentados (largo plazo)

**Tabla 2** Análisis de cumplimiento de las acciones emprendidas en la primera etapa y otras acciones de mejora (Continuación).

Proceso	Indicador	Análisis comparativo de los resultados	
Inspección Farmacéutica Estatal	A	El indicador A cumple. Cumple el valor establecido, mantiene el comportamiento de la etapa anterior	
	B	El indicador B cumple. El indicador mejora de un 66,7% a un 77,8% al acotarse el tiempo de supervisión por parte de los subdirectores (2 días) y la Dirección (3 días).	
	C	El indicador C No cumple En el trimestre hubo un único trámite que se vio afectado por la demora en la emisión de la resolución, lo que llevó a un 0% de cumplimiento del indicador. Causa(s) de incumplimiento del indicador Acciones Retraso en la emisión de la Resolución correspondiente al trámite, por inestabilidad del personal jurídico, ya que este es contratado Habilitar plaza de un jurídico en el centro (largo plazo)	
	D	El indicador D No cumple. Se mantiene el incumplimiento de este indicador por no existir aún respaldo legal para el rechazo de las solicitudes, la resolución correspondiente está en elaboración. Causa(s) de incumplimiento del indicador Acciones Solicitud de las entidades, de suspensión de las inspecciones programadas Establecer respaldo legal para rechazar solicitud si no se cumplen los requisitos Rechazar la solicitud, en recepción y entrega, si no cumple con los aspectos establecidos	
Control analítico	A	El indicador A cumple. Mantiene su valor desde el trimestre anterior	
	B	El indicador B No cumple. Contrario a la primera medición que si cumplía Causa(s) de incumplimiento del indicador Acciones Dificultades en el suministro de animales por CENPALAB para realizar los ensayos Realizar reclamación al CENPALAB Dificultades en el suministro de suspensiones celulares y medios por el IPK Legalizar el servicio del IPK a través de contrato (largo plazo)	



**Tabla 3 Acciones preventivas identificadas.**

Proceso	Indicador	Causas de disminución de valores del indicador	Acciones preventivas
Liberación de lotes	A	Incumplimiento de los tiempos de evaluación en algunos casos	Incrementar los controles para chequear el cumplimiento de los tiempos reglamentados para la evaluación
	C	Llenado incorrecto de algunos registros (in-completos y sin declaración de decisión final)	Reforzar los mecanismos de supervisión de los registros
Autorización de Ensayos Clínicos	A	Retraso en los mecanismos de toma de decisión, en la evaluación final de algunos trámites	Agilizar los mecanismos de toma de decisiones
Vigilancia Postcom.	B	Inestabilidad del personal jurídico contratado	Captar personal para ocupar la plaza de jurídico en el centro

**Tabla 4 Resultados de la encuesta aplicada a clientes externos en dos etapas diferentes.**

Aspectos evaluados	Año 2005*				Año 2006			
	E	B	R	M	E	B	R	M
Atención directa al cliente								
Nivel de profesionalidad de nuestros especialistas	46	18	2	—	45	16	—	—
Competencia científico técnica*	39	21	4	1	37	18	6	—
Cordialidad y respeto*	41	19	5	—	45	15	2	—
Cumplimiento de las citas concertadas*	44	21	—	—	34	27	—	—
Confort del local previsto para su atención*	43	18	4	—	33	13	15	—
Comunicación con el cliente								
Atención a sus quejas y/o reclamaciones	30	28	6	2	33	28	—	—
Respuesta en tiempo a sus solicitudes	23	24	15	4	29	22	10	—
Flexibilidad y alternativas de solución a sus problemas	23	29	11	3	44	15	2	—
Vías de comunicación utilizadas*	26	30	8	1	28	31	1	1
Requisitos del servicio								
Entrega en tiempo de certificados y/o documentos	20	28	13	5	31	11	19	—
Calidad y presentación de los certificados y/o documentos emitidos	33	18	12	3	26	25	10	—
Totales	368	254	80	19	385	220	65	1

\* significa que un cliente no contestó ese aspecto

**Tabla 5 Tipos de errores concurrentes, derivados de quejas recibidas en el CECMED.**

Motivo de la queja	Cantidad
Error de formato del certificado	10
Error en Información técnica del certificado	40
Error en Identificación del certificado	70
Otros errores del certificado	2

**Tabla 6 Acciones derivadas del análisis de las causas que provocan insatisfacción en los clientes externos del CECMED.**

Motivo de insatisfacción del cliente	Causas que lo originan	Acciones
Certificados con errores de presentación	Deficiente inspección de salida	Inspeccionar el 100% de las salidas
	Incumplimiento de controles en determinados puntos del proceso	Chequear el cumplimiento de la revisión de la documentación a los diferentes niveles
	Insuficiente personal de evaluación	Habilitar búsqueda de personal para el área de evaluación
	Inadecuado entrenamiento del personal	Proveer entrenamiento al nuevo personal (fundamentalmente reserva científica y nuevo ingreso)
	Fluctuación del personal	Buscar causas de inestabilidad de personal y crear mecanismos para lograr estabilidad del personal
Demora en la entrega de certificados	Incumplimiento de tiempos establecidos en requisitos	Cumplir con lo establecido para el control del proceso
Demora en la respuesta a las solicitudes	Incumplimiento de tiempos establecidos en requisitos	Cumplir con lo establecido para el control del proceso Crear mecanismos para agilizar rapidez de las respuestas de completamiento de documentación

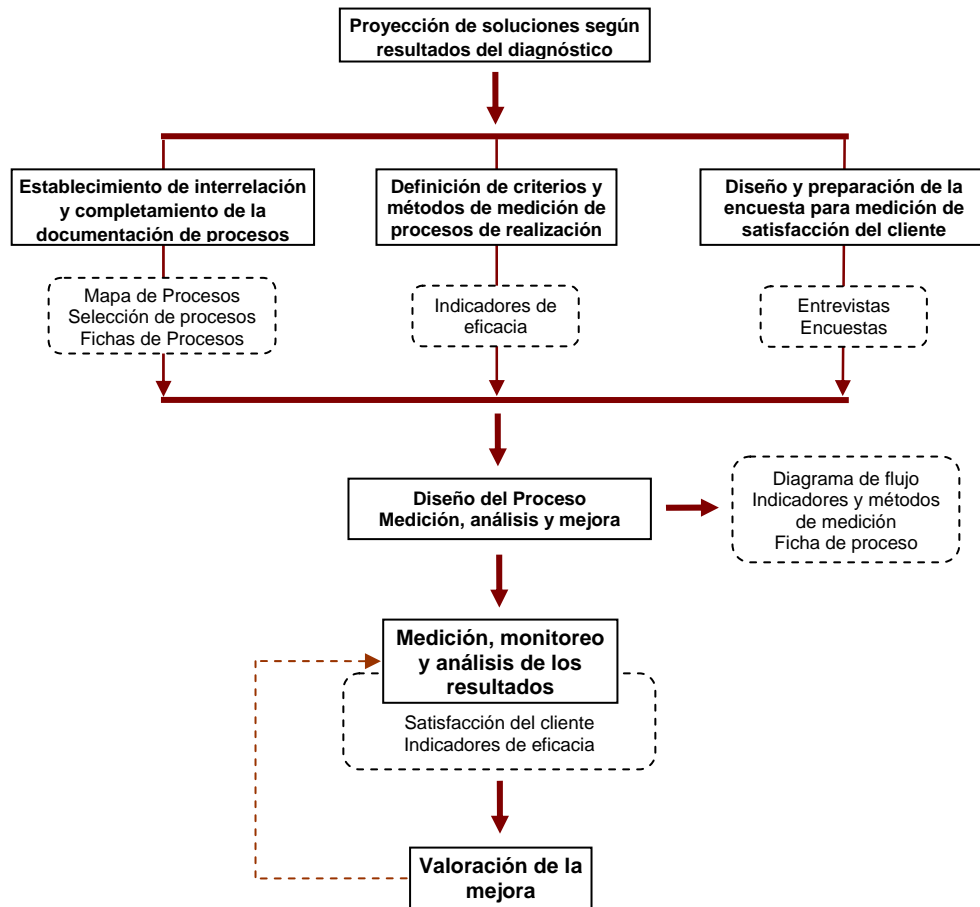


Fig. 1. Metodología diseñada y aplicada.

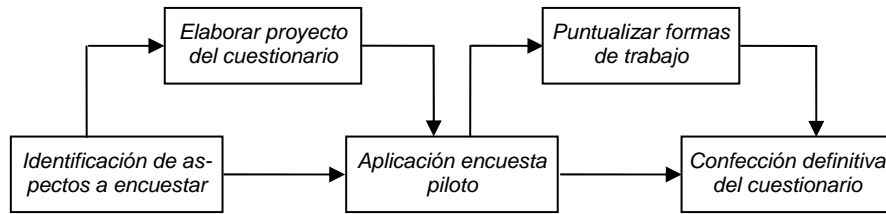


Fig. 2. Pasos para la confección de la encuesta (cuestionario) a aplicar a los clientes externos.



Fig. 3. Relación de actividades y procesos que tributan al proceso de Medición, Análisis y Mejora.

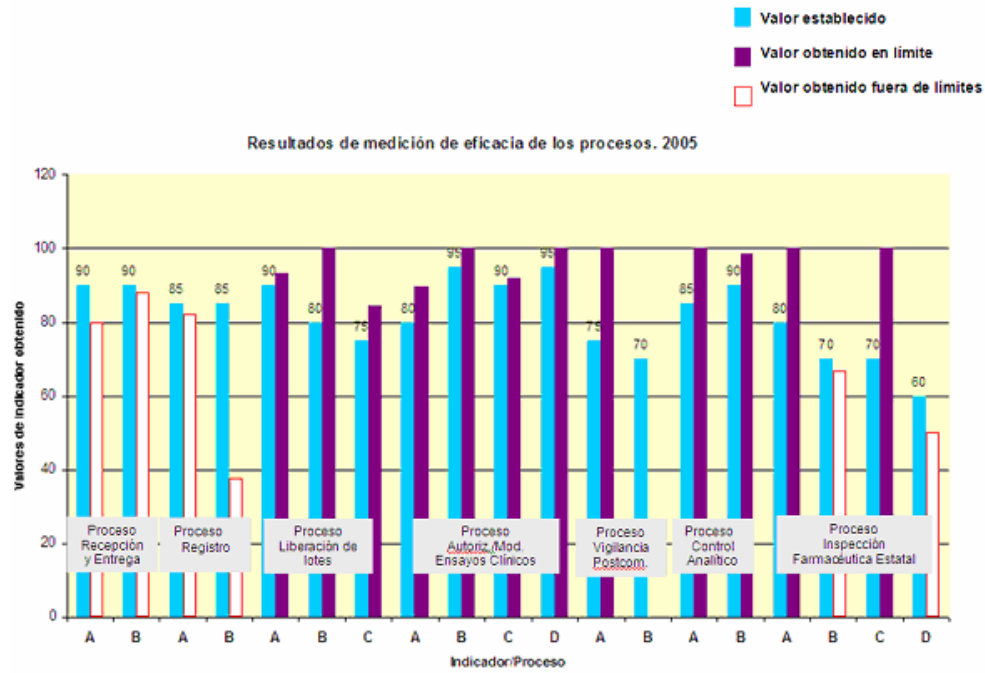


Fig. 4. Resultados de evaluación de eficacia de los procesos en la primera etapa (año 2005).

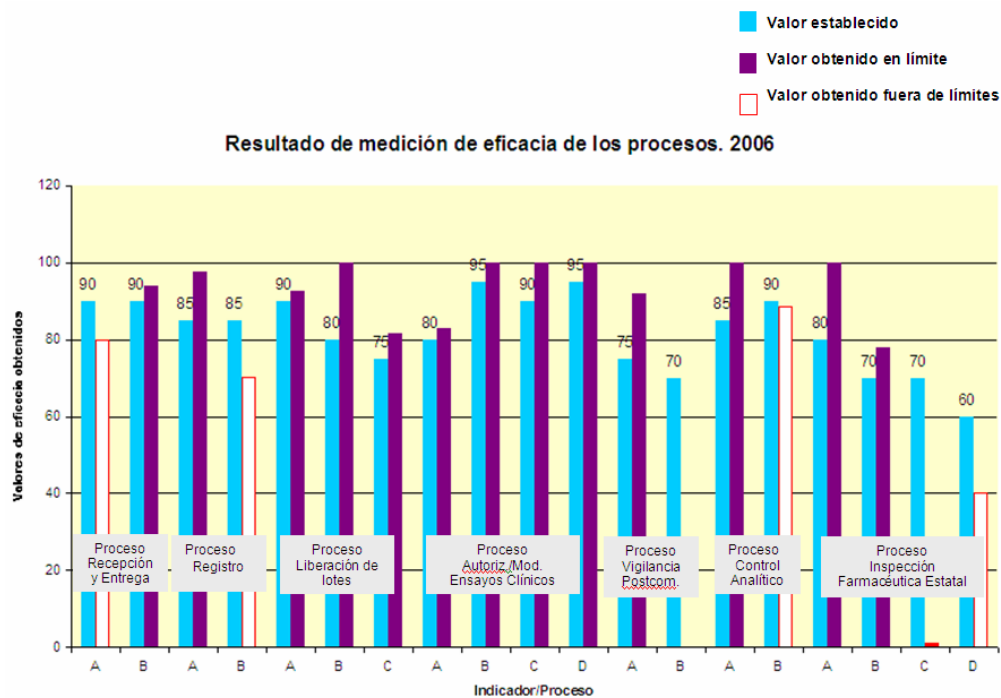


Fig. 5. Resultados de evaluación de eficacia de los procesos en la primera etapa (año 2006).

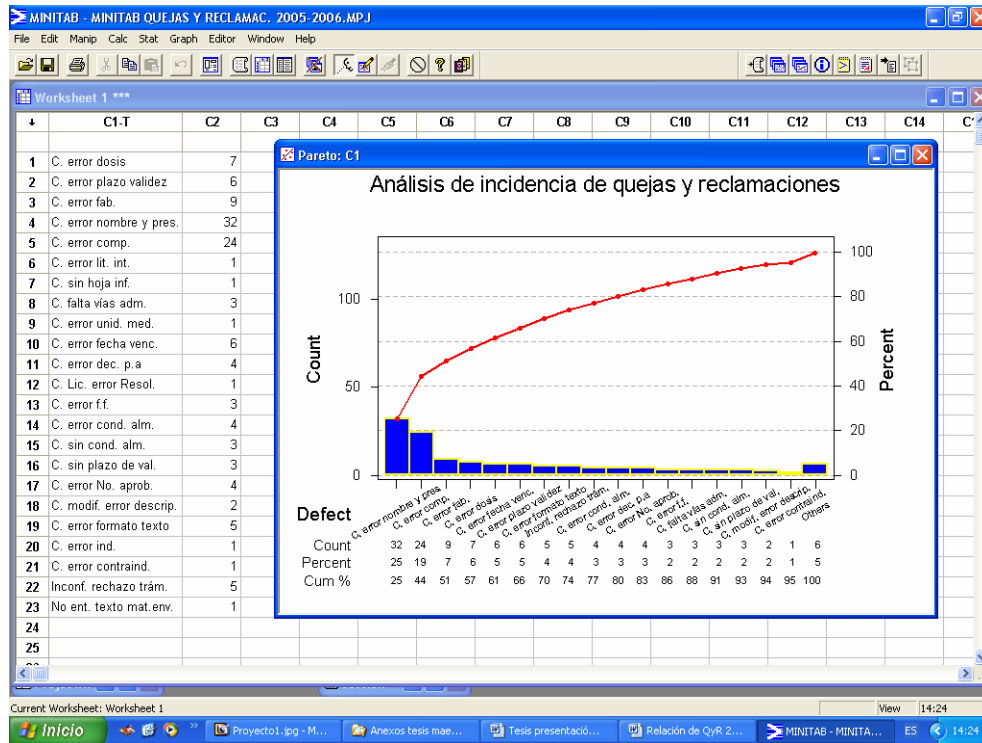


Fig. 6. Diagrama Pareto de las incidencias de tipos de errores por quejas recibidas, procesado en MINITAB.

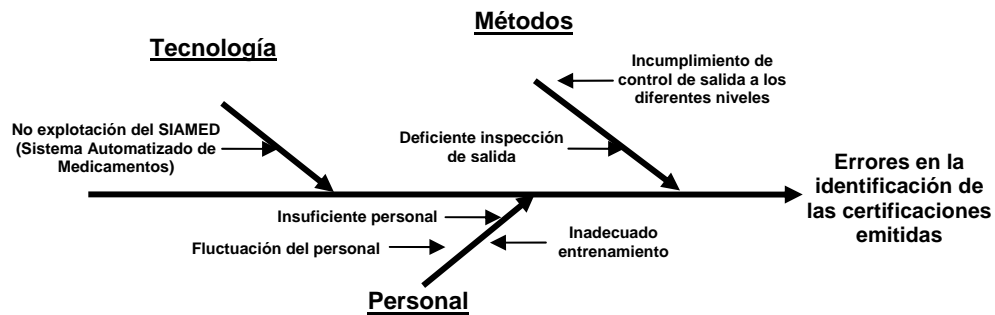


Fig. 7. Diagrama Causa efecto de las causas de errores en las certificaciones emitidas por el CECMED

## REQUISITOS PARA LA EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOSTICADORES QUE SE UTILIZAN EN LOS LABORATORIOS CLÍNICOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Liena Nuñez Nuñez, Manuel Morejón Campa

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

### Resumen

La evaluación del desempeño de los diagnosticadores es uno de los requisitos indispensables que deben cumplir los fabricantes para la inscripción de un producto en el Registro Sanitario de Diagnosticadores y es la demostración de que sus características funcionales responden al propósito para el cual fue diseñado. Actualmente en nuestro país no existe un documento regulador específico que diga como proceder o las pautas a seguir al evaluar el desempeño de un diagnosticador. Como resultado de este trabajo se diseñó la Regulación "Requisitos para la Evaluación del Desempeño de los Diagnosticadores", la cual es aplicable a los diagnosticadores que se comercialicen en el país, sean de producción nacional o de importación. En la misma se establecieron definiciones, requisitos y procedimientos que guían tanto al fabricante como al especialista del Laboratorio clínico, en la realización de la evaluación del desempeño de los diagnosticadores y se agruparon características funcionales o de desempeño comunes que al menos no deben dejar de tenerse en cuenta durante esta evaluación. También se establecieron requisitos específicos para algunos tipos de productos que por su impacto en el Sistema Nacional de Salud y su mayor riesgo, es necesario que tengan un nivel de control regulatorio mayor.

**Palabras claves:** diagnosticadores, evaluación del desempeño, regulación.

### Introducción

Los diagnosticadores, también conocidos como reactivos clínicos, medios de diagnóstico o productos para el diagnóstico *in vitro*, constituyen un elemento fundamental en la actividad de los laboratorios clínicos de institutos, hospitales y policlínicos, al igual que en los bancos de sangre, servi-

cios de transfusiones y laboratorios de microbiología clínica y epidemiología. Algunos son también utilizados incluso por los propios pacientes, en sus casas [1]. La calidad de estos productos tiene un extraordinario impacto en el servicio que brindan dichas instituciones a la población en el SNS, pues un fallo funcional de un diagnosticador puede traer como consecuencia un diagnóstico errado y en consecuencia puede producirse un tratamiento innecesario o demorado, lo cual puede ocasionar un serio problema al paciente.

Calidad, seguridad y eficacia son elementos claves para el control y la regulación de los diagnosticadores en el mundo de hoy. Muchos países han introducido en su legislación un sistema de regulaciones específicas para los diagnosticadores con el objetivo de garantizar su riguroso control estatal y dar cumplimiento así a estos tres elementos. Desde 1992, el MINSAP estableció la obligatoriedad de inscribir en el Registro Sanitario de Diagnosticadores (RSD) todos aquellos productos para el diagnóstico *in vitro* que se comercialicen o circulen en el país [2]. El RSD constituye un proceso regulador que contribuye a elevar la calidad de estos productos, ya que como parte de dicho proceso se realiza una evaluación para verificar si los diagnosticadores cumplen con los requisitos generales y específicos vigentes, como premisa para su comercialización.



La evaluación del desempeño de los diagnosticadores es uno de los requisitos indispensables que deben cumplir los fabricantes para la inscripción de un producto en el RSD en Cuba y es la demostración de que sus características funcionales responden al propósito para el cual fue diseñado. Este requisito está definido en la Regulación 8-2001 "Requisitos Generales para el Registro de los Diagnosticadores" [1] y consiste en presentar al CECMED un informe de la evaluación efectuada por un Laboratorio clínico, no comprometido con el fabricante, con los resultados del desempeño del diagnosticador.

Ninguna ANR en el mundo, incluida Cuba, cuenta con laboratorios para evaluar toda la diversidad de diagnosticadores existentes y precisamente por ello, en muchas ocasiones se contrata la evaluación del desempeño a un tercero. De ahí la importancia de establecer claramente todos los aspectos relacionados con la evaluación atendiendo a las características diferentes de los diagnosticadores. Por otra parte, el tema de la evaluación de los diagnosticadores se ha tratado en diversas publicaciones de la literatura internacional [3-7].

Actualmente en Cuba no existe un documento específico que diga como proceder, o las pautas a seguir, al evaluar el desempeño de un diagnosticador. Tampoco se han definido requisitos mínimos específicos que deben ser considerados al evaluar el diagnosticador según la naturaleza del mismo y su impacto en el SNS, con excepción de los diagnosticadores para uso en Inmunohematología, como los Sueros hemoclasificadores y el Suero de Coombs, cuyos requisitos fueron establecidos en las *Recomendaciones para la evaluación de*

*los diagnosticadores para uso en inmunohematología* [8].

El objetivo fundamental de este trabajo es elaborar un Proyecto de Regulación que establezca los requisitos necesarios para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores en Cuba, acorde con las tendencias internacionales en este tema.

### Métodos

Se realizó una revisión de la literatura disponible sobre el tema y un análisis de las variantes y alternativas más convenientes y factibles de aplicar en el país, pero que garanticen a la vez, un rigor científico y un nivel de exigencia regulatorio. Se confrontaron los diferentes puntos de vista, criticando científicamente las diferentes posiciones y asumiendo criterios propios acorde a nuestras condiciones y situación particular. Los temas se fueron abordando siguiendo un orden lógico y se incluyeron en el Proyecto de Regulación a modo de apartados.

### ***Adopción de la Norma Europea sobre la metodología para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores a Norma Cubana***

Se realizó la adopción idéntica de la EN 13612:2002 *Evaluación del funcionamiento de los productos sanitarios para el diagnóstico in vitro*, a la que se le adicionó el contenido de la enmienda correspondiente a la EN13612:2002/AC. La adopción de esta norma se realizó como está establecido a través del Comité Técnico de Normatización CTN 102 de Laboratorio Clínico y Diagnosticadores. La adopción idéntica significa revisar la norma original y adaptar la terminología u otros aspectos que procedan, para lograr una mejor comprensión de la misma en nuestro país, siempre

y cuando no varíe el contenido de la misma. Una vez elaborada por el CTN 102 la propuesta de NC como NC-EN 13612:2005 *Evaluación del funcionamiento de los diagnosticadores*, se solicitó su aprobación a la Oficina Nacional de Normalización (ONN) para lo cual se entregó la documentación establecida.

#### ***Elaboración del Proyecto de Regulación “Requisitos para la Evaluación del Desempeño de los Diagnosticadores”***

Se elaboró el Proyecto de Regulación, teniendo en cuenta la estructura y los aspectos establecidos en el procedimiento de elaboración de regulaciones del CECMED (PNO 01.007 Metodología para la elaboración, revisión y aprobación de las regulaciones) [9].

#### ***Circulación del Proyecto de Regulación***

Una vez concluida la elaboración del Proyecto de Regulación se pasó a la fase de circulación de la misma, tal y como está establecido por el Sistema Regulador del CECMED. La circulación se realizó por vía electrónica a todos los fabricantes de diagnosticadores, especialistas de laboratorio clínico, firmas comercializadoras de diagnosticadores, a otros profesionales vinculados con la actividad de diagnosticadores y a los especialistas del CECMED. Se estableció un mes para el envío de comentarios relacionados con la misma, así como para la votación a favor o en contra de la aprobación del Proyecto, para lo cual se adjuntó una carta de circulación con un formato definido para facilitar y uniformar las respuestas de cada especialista.

Los comentarios recibidos se analizaron individualmente y se incorporaron a la versión final siempre y cuando resultaron procedentes. Por otra parte cada uno de los

comentarios fue respondido, haciendo de esta forma transparente el proceso de circulación y enriqueciendo a su vez el contenido del documento.

#### **Resultados y discusión**

El resultado de este trabajo es la Regulación “Requisitos para la Evaluación del Desempeño de los Diagnosticadores”. La misma consta de 9 apartados y 8 anexos para un total de 36 páginas. Los apartados 5, 6 y 7 contienen a su vez subapartados. El alcance de la Regulación es para todos los diagnosticadores que se comercialicen en el país, sean de producción nacional o de importación. Por otra parte, la misma tiene como objetivo establecer una serie de definiciones, requisitos y procedimientos que guíen tanto al fabricante como al especialista del Laboratorio clínico, en la realización de la evaluación del desempeño de los diagnosticadores. También se plantea que la misma debe ser utilizada por el fabricante desde la etapa de diseño y desarrollo del diagnosticador, para que se garantice su cumplimiento desde los inicios del mismo y de esta forma facilitar el cumplimiento de la Regulación en etapas posteriores. Esta Regulación no tiene antecedentes en el país ni a nivel internacional.

#### ***Adopción de la Norma Europea sobre la metodología para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores a Norma Cubana (NC).***

El resultado de esta adopción es la NC-EN 13612:2006 *Evaluación del funcionamiento de los diagnosticadores*, la cual fue aprobada y publicada por la ONN en el mes de noviembre del 2006.

En el Proyecto de Regulación se hace referencia en el apartado 4. *Requisitos metodológicos*, a que el fabricante deberá cumplir

esta NC independientemente del tipo de diagnosticador de que se trate. La misma establece el procedimiento general para organizar y realizar la evaluación del funcionamiento de los diagnosticadores. Describe una metodología que orienta al fabricante y al investigador o especialista del laboratorio sobre el procedimiento general a seguir con respecto a la realización de este estudio. Se aclara que el fabricante es el responsable de la coordinación y organización de la evaluación del funcionamiento o desempeño de los diagnosticadores. Esto, sin embargo, no contradice el requisito que plantea la Regulación no. 8-2001 [1], donde se establece que esta evaluación debe ser realizada por un Laboratorio Clínico no comprometido con el fabricante aunque excepcionalmente pudiera realizarla el propio fabricante con la autorización previa del CECMED.

Esta NC consta de 7 capítulos. La metodología descrita comienza desde las responsabilidades y los recursos necesarios para la realización de la evaluación del desempeño hasta la elaboración del informe final. Se describen los aspectos relacionados con la documentación que debe llevarse durante estos estudios, como por ejemplo, los registros para anotar los resultados que se vayan obteniendo. También se establece que debe elaborarse un protocolo de evaluación donde se definan entre otros aspectos, las características de desempeño que serán objeto de evaluación, la cantidad de muestras analíticas que serán utilizadas, así como el cronograma para realizar este estudio. Por otra parte, se definen aspectos relacionados con el diseño experimental y como proceder cuando se obtienen resultados inesperados.

Como las normas no son de cumplimiento obligatorio, sino que su uso es opcional, es

necesario establecer la obligatoriedad de su cumplimiento a través de una Regulación, de forma tal de que todos los fabricantes y especialistas del Laboratorio clínico realicen sus estudios teniendo en cuenta esta NC y de esta forma puedan satisfacer los requerimientos de la ANR.

### ***Elaboración del Proyecto de Regulación “Requisitos para la Evaluación del Desempeño de los Diagnosticadores”***

Dada la diversidad de diagnosticadores y a que la tecnología se torna cada vez más compleja, se hace muy difícil establecer requisitos comunes para todos. No obstante, en este Proyecto de Regulación se agruparon una serie de características funcionales o de desempeño comunes que al menos no deben dejar de tenerse en cuenta durante la evaluación del desempeño de los diagnosticadores. Por otra parte, se establecieron requisitos específicos para algunos tipos de productos que por su impacto en el SNS y su mayor riesgo, es necesario que tengan un nivel de control regulatorio mayor.

Los resultados de las características de desempeño o funcionales estudiadas durante la evaluación del desempeño, aparecen reflejados en la Literatura interior (LI) del producto. Una de las funciones que tiene el CECMED es verificar que estas características declaradas en la LI están correctamente avaladas por los estudios presentados en la documentación técnica del diagnosticador, aspecto este que nunca puede ser evaluado por el usuario del producto.

Existe una gran controversia en el país sobre qué aspectos del desempeño debe evaluar el fabricante y cuáles el Laboratorio clínico. Dentro del objetivo de esta Regulación se establece que debe ser utilizada

por ambos y que inclusive el fabricante la debe tener en cuenta desde la fase de diseño y desarrollo de su diagnosticador, no obstante, no se establecen los límites. Resulta obvio que el Laboratorio clínico deberá evaluar las *características del desempeño clínicas o diagnósticas*, pues estos estudios son a nivel poblacional y el laboratorio dada su actividad diaria cuenta con los paneles de muestras para realizar este tipo de evaluación. Por otra parte, el fabricante es el que define la mayoría de las *características del desempeño analíticas*, pues estas deben determinarse desde la fase de diseño y desarrollo del mismo. Para ello deben contar con una serie de materiales de referencia y controles que en ocasiones son muy costosos. No obstante, se plantea que el Laboratorio clínico deberá corroborar las características de desempeño analíticas declaradas por el fabricante fundamentalmente si esto es de relevancia para el diagnóstico, para lo cual el fabricante deberá suministrar los insumos necesarios.

Este Proyecto de Regulación se elaboró siguiendo un orden lógico, para que de esta misma forma sea leída y entendida por aquellos especialistas que se encuentren bajo su alcance. En la misma se conjuga el establecimiento de requisitos y a la vez se describen los mismos para facilitar la comprensión de los aspectos que la entidad reguladora establece.

Lo primero que aparece en este Proyecto de Regulación son las definiciones metrológicas de las diferentes características de desempeño que son objeto de esta Regulación (*Apartado 2. Definiciones*). La mayoría de ellas fueron tomadas de la NC 376:2004 [10], elaborada también por el CTN 102. Otros términos se recopilaron durante la revisión bibliográfica realizada.

En el *Apartado 3. Requisitos generales a tener en cuenta para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores*, se definen una serie de aspectos que deben tenerse en cuenta antes de iniciar estos estudios para cualquier tipo de diagnosticador de que se trate y que son de tipo general, o sea, no se definen aún características funcionales que deben evaluarse. Posteriormente se definen en el *Apartado 4. Requisitos metodológicos* y en el *Apartado 5. Requisitos técnicos*. En el primero se define cómo debe ser la metodología o el procedimiento a seguir para todos los diagnosticadores (ver 4.1) y en el segundo se definen las características de desempeño que deberán ser evaluadas para los diagnosticadores, según corresponda. Estas características también están definidas en el apartado de *Definiciones*, pero en este apartado se definen ya aplicadas a los diagnosticadores. A su vez los *Requisitos técnicos* se subdividen en *5.1 Desempeño analítico* y en *5.2 Desempeño diagnóstico o clínico*. En el *Desempeño analítico* se introducen aquellas características del desempeño relacionadas con la parte analítica del ensayo, o sea, las que están relacionadas con las variables metrológicas. En el *Desempeño diagnóstico o clínico* se definen las características funcionales que se evalúan cuando se hacen los estudios a nivel poblacional, donde se demuestra la relación entre el resultado y la condición clínica del paciente.

Posteriormente, se incluyó el *Apartado 6. Características de los ensayos cualitativos y cuantitativos*. En este apartado se tratan de definir aquellas características de desempeño que pueden estudiarse en dependencia de si el diagnosticador conlleva un *ensayo cualitativo* (*Apartado 6.1*) o un *ensayo cuantitativo* (*Apartado 6.2*), o sea, se

agrupan las características de desempeño ya definidas en el apartado 5. No obstante, como pueden surgir otras características en dependencia del tipo de diagnosticador y del avance de la tecnología, se plantea en este apartado que también se podrán evaluar otras características del desempeño, siempre y cuando aporten información útil del funcionamiento del mismo. Se hace referencia a que las mismas pueden encontrarse en las normas, estándares o guías internacionales que existen por tipos de productos y cuyo uso en Cuba aparece descrito en el apartado 8 de la Regulación. El *Apartado 6.3 Otros requisitos a considerar*, describe aquellos aspectos que aunque no describen funcionalidad, pueden influir de forma negativa en los resultados del ensayo, por lo que deberán tenerse en cuenta durante la determinación de las características de desempeño o funcionales del diagnosticador.

Ya en el *Apartado 7. Requisitos específicos por tipos de productos*, se definen otros aspectos y características de desempeño específicas que deberán tenerse en cuenta al evaluar el desempeño de un determinado tipo de producto, además de cumplir con los requisitos generales mencionados anteriormente. Los tipos de productos que se definen en este apartado son aquellos cuyo fallo en su desempeño puede dar lugar a un resultado erróneo y poner en peligro la salud de un paciente e incluso puede conllevar a la muerte del mismo. Este apartado está subdividido según los tipos de productos de que se trate:

- 7.1. *Desempeño de los calibradores.*
- 7.2. *Desempeño de los controladores.*
- 7.3. *Desempeño de los diagnosticadores basados en técnicas de biología molecular para la detección de agentes infecciosos.*

7.4. *Desempeño de los diagnosticadores para autoensayo.*

7.5. *Desempeño de los diagnosticadores relacionados con el pesquiasaje, diagnóstico, confirmación, pronóstico o seguimiento de infecciones relacionadas con el VIH (1 y 2), HTLV (I y II), VHB y VHC.*

7.6. *Desempeño de los diagnosticadores para uso en inmunohematología.*

En cada subapartado se hace una descripción sobre qué grupos de productos se incluyen en los mismos y se detallan todos los aspectos que deben tenerse en cuenta, incluyendo aquellas características del desempeño que no deben dejar de evaluarse. Para el caso de los diagnosticadores referidos en el *Apartado 7.5* se definen las características que deben tener los paneles de muestras para realizar la evaluación del desempeño de estos tipos de productos, teniendo en cuenta la aplicación del mismo (pesquisaje, diagnóstico, seguimiento, etc) y el tipo de infección de que se trate (VIH, VHB, etc). Estas características se definen en forma de Tablas, en los Anexos del 1 al 8.

Finalmente el *Apartado 8. Uso de guías, normas u otros documentos de reconocimiento internacional*, brinda la posibilidad por primera vez de que los fabricantes y el Laboratorio clínico puedan utilizar de forma oficial estos tipos de documentos para llevar a cabo el estudio de la evaluación del desempeño de sus diagnosticadores. Se plantea en este apartado que el fabricante y/o Laboratorio clínico deberá declarar en el Expediente de Registro que presente al CECMED qué documento o documentos utilizó para realizar el estudio de la evaluación del desempeño del diagnosticador, así como que deberá argumentar aquellos aspectos que no tuvo en cuen-

ta o que realizó de forma diferente a la descrita.

### ***Circulación del Proyecto de Regulación***

La versión final del Proyecto de Regulación fue enriquecida con las opiniones y comentarios aceptados de las entidades que participaron en el proceso de circulación del mismo, lo cual constituye un elemento de transparencia en el accionar de la ANR tal como se recomienda internacionalmente [11].

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

Del total de comentarios recibidos, 12 (52%) fueron aceptados, lo que evidencia y ratifica la importancia del proceso de circulación de los Proyectos de Regulación, así como que la propia Industria participe en el proceso regulador. También se evidencia que el 22% de los comentarios emitidos no fueron aceptados por diversas razones y el 26% tuvo carácter informativo. Se hizo un resumen de los comentarios recibidos y las correspondientes respuestas a cada uno. Esta información será enviada a todos los fabricantes, firmas comercializadoras de diagnosticadores y especialistas de Laboratorio clínico, junto con la Regulación, una vez que se apruebe la misma. Finalmente con todos los comentarios recibidos se enriqueció el Proyecto de Regulación y se elaboró la versión final.

### **Conclusiones**

1. Se elaboró un Proyecto de Regulación que establece los requisitos necesarios e indispensables para la evaluación del

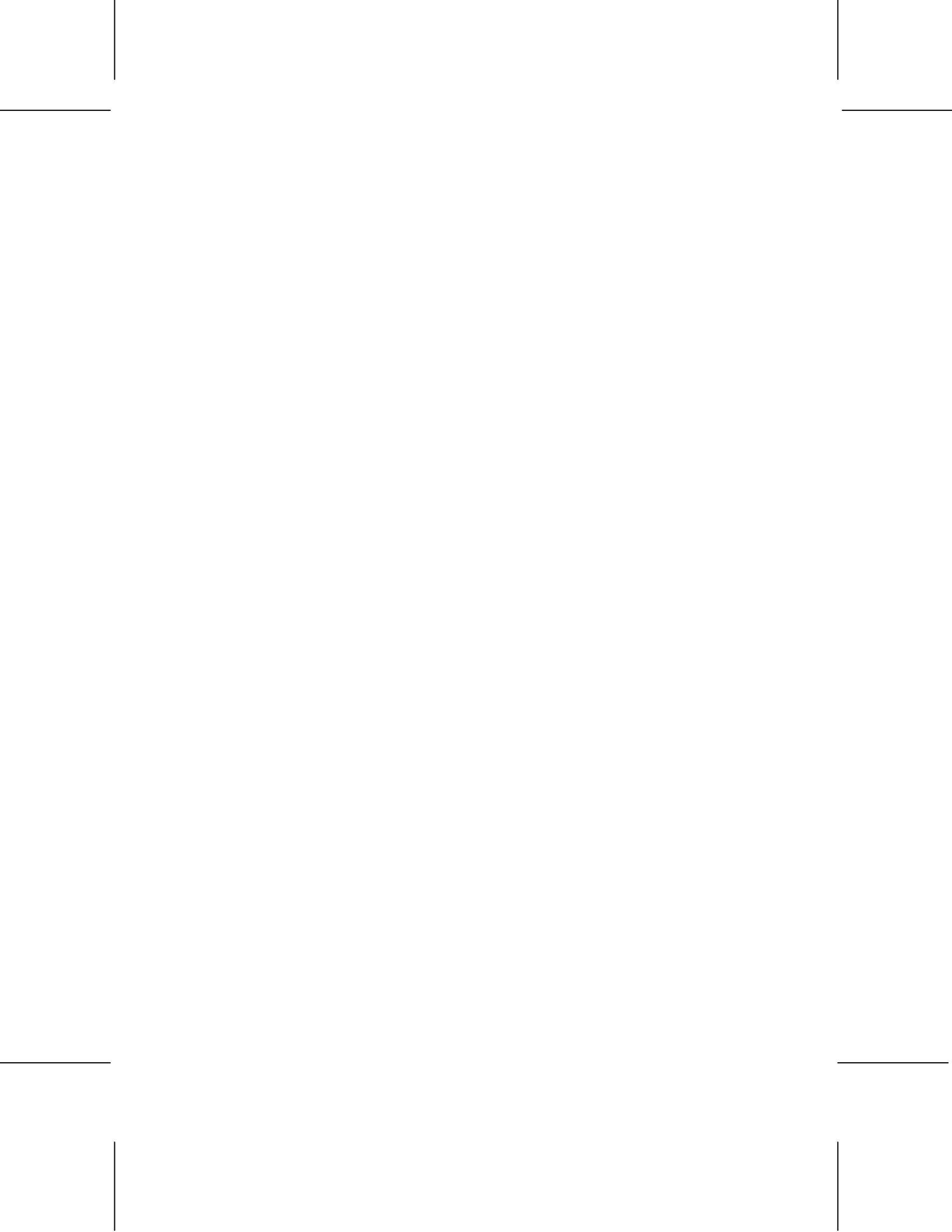
desempeño de los diagnosticadores en Cuba.

2. Se establecieron los requisitos metodológicos para realizar la evaluación del desempeño de los diagnosticadores, a través de la aprobación y publicación de la NC-EN 13612:2006.
3. Se establecieron los requisitos técnicos mínimos generales para todos los diagnosticadores y los específicos para aquellos productos de mayor riesgo e impacto en el SNS, los cuales deben tenerse en cuenta al realizar la evaluación del desempeño de los diagnosticadores.
4. Se incorporó al proceso regulador la utilización de normas, guías y otros documentos internacionales, para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores.

### **Referencias bibliográficas**

- [1] Regulación 8-2001. Requisitos Generales para el Registro de los Diagnosticadores. (2001). CECMED.
- [2] Resolución Ministerial no. 73 Obligatoriedad de inscripción en el Registro Sanitario de Diagnosticadores de todos los productos que se comercialicen en el país. (1992). MINSAP.
- [3] Some Concepts and Principles of Clinical Test Evaluation: Classification, Analytical Performance, Monitoring and Clinical Interpretation. (1992). A monograph prepared by a Working Group for the Nordic Clinical Chemistry project (NORDKEM).
- [4] NCCLS Evaluation Protocols. (1992). Edition January. NCCLS.
- [5] RESOLUCIÓN DE 14 ABRIL 2003, QUE PUBLICA LAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS COMUNES SOBRE PRODUCTOS SANITARIOS PARA DIAGNÓSTICO «IN VITRO» CONTENIDAS EN LA DECISIÓN 2002/364/CE DE LA COMISIÓN, DE 7-5-2002. (2003) (BOE núm. 130, de 31 mayo 2003 [RCL 2003, 1451]).
- [6] Guidelines for a user Laboratory to evaluate a select kit for its owner use. (1986). European Committee for Clinical Laboratory Standards (ECCLS). Vol 3, no. 3, October.

- [7] Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Test; Draft Guidance for Industry and FDA Reviewers. (2003). CDRH, FDA. March.
- [8] Resolución no. 5/97 Recomendaciones para la evaluación de los diagnosticadores para uso en inmunohematología (1997), CECMED.
- [9] PNO 01.007 Metodología para la elaboración, revisión y aprobación de las regulaciones. (2006). CECMED, Edición 02, Agosto 22.
- [10] NC 376-2004 Terminología sobre Laboratorio Clínico y Diagnosticadores. Vig. Julio 2004.
- [11] Declaración del Grupo Internacional de Trabajo sobre Transparencia y Responsabilidad Pública en la Regulación Farmacéutica (1996). Upsala, Suecia, Septiembre 11-14.





## Informativas

---

### ACTIVIDAD ACADÉMICA

La competencia de la Autoridad Reguladora de Medicamentos depende en gran medida de la formación, calificación científico-técnica y competencia del personal que la integra, y de que éste sea capaz de enfrentar las actividades de regulación y control de los productos farmacéuticos que demanda el perfeccionamiento de la política farmacéutica nacional.

Este personal especializado, cada vez con mayor calificación técnica, se obtiene a través del programa de capacitación que logra elevar su nivel mediante los cursos de postgrado, entrenamientos nacionales e internacionales y demás actividades programadas, en el proceso de obtención de categorías y grados científicos y logrando fortalecer las relaciones y vínculos de trabajo con Autoridades Reguladoras Nacionales de otros países, organismos, instituciones y organizaciones internacionales.

Con el Plan de Capacitación del año 2006, se logró un desempeño profesional capaz de hacer frente a los objetivos trazados para el año, con un incremento de los Maestros en Ciencia y de especialistas incorporados a planes de doctorado, así como la participación en un mayor número de talleres, eventos y actividades de intercambio de carácter científico con instituciones y centros productores de medicamentos nacionales y extranjeros.

#### Superación Profesional

En el año 2006, hubo un total de 245 participaciones de trabajadores en diferentes modalidades de superación posgraduada (cursos de postgrado, talleres, maestrías, diplomados, adiestramientos, entre otros), distribuidos en:

##### *Diplomado de Reglamentación Farmacéutica*

Fue impartido en el CECMED, constituido por 8 módulos. Participaron 23 especialistas, de ellos culminaron exitosamente 21. De marzo/05 a junio/06.

##### *Entrenamientos Nacionales*

Tres especialistas recibieron entrenamiento en técnicas sobre desangrado de animales en el Instituto Finlay, Manejo de animales en el Bioterio del CIGB y en Ensayos de Pirógeno, en Centro de Biopreparados (BIOCEN) en los meses de febrero, marzo y del 15 al 29 agosto, respectivamente

Adiestramiento en Ensayos de Esterilidad para dos especialistas en el Centro de Biopreparados (BIOCEN), febrero-marzo.

En el Centro de Inmunología Molecular se recibió un adiestramiento en aspectos relacionados con la producción y control de los Ingredientes Farmacéuticos Activos y Medicamentos Biológicos.

En temas sobre Productos Biológicos, Ensayos Clínicos y Bioequivalencia y en Evaluación de Expedientes de Registros y Liberación de Lotes, además de otros temas durante todo el año a dos especialistas de nuevo ingreso en su puesto de trabajo. CECMED.

#### **Entrenamientos Internacionales**

1. Dos especialistas en el tema "Aprendizaje del ensayo de la Vacuna de Polio Inactivada (IPV) para liberación de lotes de la vacuna en Cuba" del 25 al 28 de abril. Dinamarca.

Una especialista en el tema Ensayo de Potencia para la vacuna Rota Virus. Montaje de la técnica para la determinación de la potencia de la vacuna rotavirus, debido a la incidencia de este nuevo virus en la región. Del 5-10 junio, Instituto Rafael Rangel, Venezuela.

Una especialista en entrenamiento sobre Farmacopea de Plantas Medicinales en los laboratorios de Farmacognosia y Química de los Productos Naturales de la Universidad de Tokushima Buri, 1 de julio al 30 octubre. Japón.

Una especialista participó en el Diplomado Internacional en Registro y Control de Medicamentos del 6 de julio al 4 de agosto, Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, Caracas, República Bolivariana de Venezuela.

Un especialista participó en el Taller Regional del Caribe sobre Propiedad Intelectual y Acceso a Medicamentos patrocinado por el PNUD y el Programa Regional de las Naciones Unidas HIV/SIDA. Trinidad y Tobago, octubre 23 al 26.

#### **Maestrías**

Un total de 15 especialistas de la Institución incorporados, 7 se encuentran en fase de redacción de tesis y 8 en clases lectivas. Este año se incorporaron a maestrías 3 nuevos especialistas

#### **Otras actividades de superación profesional**

- En fase de preparación para doctores en ciencias se encuentran 5 especialistas, de ellos uno con la tesis entregada para su revisión.
- La defensa y obtención del Grado de Master en Ciencias por tres especialistas que obtuvieron la máxima calificación, con la presentación de los siguientes temas: "Implementación de la mejora de la Calidad en el Centro de la Autoridad Reguladora de Medicamentos", "Requisitos para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores que se utilizan en los Laboratorios Clínicos del Sistema Nacional de Salud" y "Evaluación Externa de la Calidad en los Laboratorios Clínicos de la Atención Primaria de Salud en Ciudad Habana".
- Se mantienen incorporados a estudios de nivel superior, 12 técnicos medios en las siguientes licenciaturas: 2 en Microbiología, 1 en Informática, 1 en Hematología, 1 en Derecho, 3 en Economía de la Salud, 2 en Psicología, 1 en Laboratorios Clínicos y 1 en Historia.

En este año un total de 27 trabajadores administrativos, de servicio y obreros participaron en conferencias cuyos temas se relacionaron con la Seguridad y Salud del Trabajo, impartidas por especialistas del CECMED. Los trabajadores de nuevo ingreso son adiestrados en esos temas en los

primeros días de su incorporación al centro. Los temas tratados fueron:

- Accidentes de trabajo y enfermedad profesional a los tres Laboratorios Nacionales de Control.
- Capacitación a la brigada de prevención contra incendios del CECMED.
- El uso y conservación de los equipos de protección personal.
- Requisitos sanitarios para la manipulación de alimentos. Alimentación colectiva.
- El grupo de trabajadores de Protección y Seguridad, recibieron el curso sobre Seguridad y Protección con profesores del MININT.

#### Talleres y eventos científicos

##### *Nacionales*

- Taller Regulaciones de Buenas Prácticas de Productos Farmacéuticos. CECMED. 26 de enero.
- Taller sobre el Proyecto de Anexo 08 de la Regulación 16-2000. "Buenas Prácticas para la Fabricación de Líquidos y Semisólidos". CECMED, 23 de febrero.
- Tercera Jornada Nacional de Farmacovigilancia. Centro de Desarrollo Farmacéutico (CDF). Ciudad de La Habana, 26-27 febrero.
- Taller de Radioisótopos. Centro de Isótopos (CENTIS). Ciudad de La Habana, 22-24 marzo.
- Taller Nacional de Eventos Adversos. Centro de Inmunología Molecular. (CIM) Ciudad de la Habana, 30 y 31 de marzo.
- Intercambiabilidad Terapéutica, Bioequivalencia, y Clasificación Biofarmacéutica. Centro Nacional de Toxicología (CENATOX) y Ministerio de Salud Pública (MINSAP). 13 de abril.
- XII Exposición de las Brigadas Técnicas Juveniles (BTJ) Centro Ingeniería Genética y Biotecnología. Abril
- I Taller de Control de cambios y tratamiento de no conformidades en la Industria Biofarmacéutica. Centro de Biopreparados. BioCen. 5 de mayo.
- Taller sobre el proyecto de Regulaciones de Buenas Prácticas para la Fabricación de los Ingredientes Farmacéuticos Activos. CECMED. 31 de mayo.
- Uso Racional de los Medicamentos, auspiciado por la Sociedad Cubana de Farmacología. Ciudad de La Habana. 1ro de junio
- Primer Encuentro de Farmacoeconomía entre las Autoridades Reguladoras de Brasil y Cuba, Ciudad Habana, Cuba. Septiembre.
- IV Taller Nacional de Calidad de la Universidad de la Habana, en el 3er aniversario de la Cátedra de Calidad, Metrología y Normalización. Celebrado en la Universidad de la Habana. 25 de octubre.
- I Forum Tecnológico Especial de Regulación Sanitaria de Productos y Servicios del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Ciudad de La Habana. 26-27 de octubre.
- XVI Forum de Ciencia y Técnica. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, mayo y octubre.
- Reglamentaciones Farmacéuticas. Post-comercialización, Importación y Buenas Prácticas. Actualización de las Regulaciones del CECMED. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. 7-9 noviembre

- Foro Nacional de Investigación e Innovación en Salud. (FIINSA) Ministerio de Salud Pública. Área de Docencia e Investigación. Dirección de Ciencia y Técnica. Organización Panamericana de la Salud. Ciudad de La Habana, 27-29 de noviembre.
- Taller de Buenas Prácticas Clínicas. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), Organización Panamericana de la Salud (OPS). Ciudad de La Habana. Noviembre.

#### **Internacionales**

- Seminario Internacional de Ensayos Clínicos en Oncología. Instituto Nacional de Oncología y Radiología (INOR) Y Ministerio de Salud Pública (MINSAP). 31 enero al 3 febrero.
- Conferencia Internacional "La Farmacoeconomía y el consumo de Antimicrobiano en Hospitales de Cuba. En el marco de XII Congreso de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericano". OFIL. Bogotá. Colombia. 2 junio
- XII Congreso de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericano". OFIL. Bogotá. Colombia. 1-3 junio
- Conferencia Biodiversidad Racional: Interacciones de Productos Naturales con Enzimas Biosintéticas. 17 de julio, Japón.
- Conferencia Internacional sobre Biodiversidad y Productos Naturales. Unión Internacional de Química Pura Aplicada (IUPAQ). 23-28 de julio. Kyoto, Japón.
- LIII Conferencia Anual de la Sociedad Japonesa de Farmacognosia del 29-30 septiembre. Japón

- Biotecnología Habana'2006. Centro Ingeniería Genética y Biotecnología. 13 – 16 noviembre.
- Simposio Internacional de Calidad 2006 Ciudad de La Habana, Cuba. Noviembre.
- Taller Internacional de la Regulación Farmacéutica para Centro América y el Caribe. Compañía Boehringer Inhelheim S.A. de México. Ciudad México.
- I Simposio Internacional de Farmacología, Hotel Club Amigo Varadero. Sociedad Cubana de Farmacología. Varadero. 20-24 noviembre.
- Participación en el Forum Regulatorio sobre evaluación clínica de Nuevas vacunas de encefalitis japonesa. Noviembre 2006

#### **Actividades docentes**

##### **Nacionales**

- El Diplomado de Reglamentación Farmacéutica iniciado en marzo del 2005 en el CECMED culminó satisfactoriamente en junio del 2006, constó de 8 cursos o módulos. El diplomado fue acreditado con 16 créditos académicos en la Facultad Finlay Albarrán del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. En él participaron un grupo de jóvenes especialistas seleccionados de la masa de profesionales, recibieron una preparación especial con vistas a obtener el liderazgo profesional en el CECMED así como lograr una mayor científicidad. Estos jóvenes formaron el llamado Grupo Tarea Futuro (GTF).
- Seminario sobre Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico. Se impartió a un grupo de especialistas de los Laboratorios Clínicos pertenecientes a la Misión Milagro, sobre auditorias a realizar en

los laboratorios con el objetivo de brindar de forma actualizada temas relacionados con la evolución de los conceptos relacionados con la calidad, las Buenas Prácticas y el Sistema de Gestión de Calidad, Higiene y Bioseguridad, entre otros. 7-9 de febrero.

- Curso sobre el Uso de los Antibióticos: Nuestro centro colaboró con uno de los Programas de la Revolución relacionado con elevar el nivel cultural de la población a través de las filiales creadas en diferentes municipios la “Universidad del Adulto mayor”. El curso se impartió a un grupo personas de la tercera edad en la filial María Giralda Zayas Valdés en el Municipio de San Miguel del Padrón y su objetivo fue dar a conocer a los participantes el uso de los antibióticos, sus grupos farmacológicos, reacciones adversas, principalmente en la tercera edad. Resistencia microbiana y cómo evitarlas el 7 y 22 de febrero.
- IX Curso-Taller sobre el diagnóstico del VIH. Impartido en el Laboratorio Investigaciones del SIDA, según Programa Nacional de Prevención y Control de Infecciones del Virus de Inmunodeficiencia Humana. (VIH). Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. 26 de abril.
- Urgencia Homeopática: Para el procedimiento y determinación del Protocolo de Ensayos Clínicos con Productos Homeopáticos de Urgencias. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. 9 de marzo.
- Curso Nacional de Farmacoeconomía: Impartido a estudiantes universitarios del Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL). El objetivo del curso fue hacerle llegar a los participantes el manejo de los

conceptos básicos de la evaluación económica de los medicamentos en Farmacoeconomía y utilizarla como herramienta de ayuda en la toma de decisiones, en el ámbito de la industria farmacéutica y el Sistema Nacional de Salud. 5 abril-7 junio.

- En colaboración con la Industria Química Farmacéutica (QUIMEFA) para la formación de especialistas de la Industria Farmacéutica se impartió el módulo de Registro y Control de Medicamentos y en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM) el curso sobre Estudios de Bioequivalencia. Mes de octubre.
- Primer Taller de Validación de la Limpieza: Impartida a Especialistas y trabajadores del Instituto Finlay (Virales), con el objetivo de dar a conocer las expectativas actuales del CECMED sobre el tema de limpieza y validación de la limpieza. Oficina Central del Polo Científico. Consejo de Estado. 14 de Dic.
- Conferencias sobre Regulación y Registro de Medicamentos, impartido a cuadros de reserva de QUIMEFA de las Subdirecciones de Control de calidad. QUIMEFA, 20 de diciembre.
- Clases de Pregrado en la Asignatura de Sistema de Suministros y Deontología Farmacéutica para estudiantes de tercer año de la Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas sobre Política Farmacéutica Nacional y Papel del CECMED.

#### **Internacionales**

- Curso Pre-Congreso de Farmacoeconomía: en el marco de XII Congreso de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos. OFIL “Farmacia y Alimentos”. Objetivos: Exponer los conceptos básicos y la aplicación práctica de la

evaluación económica de medicamentos, disciplina que se conoce como Farmacoeconomía, realizar una valoración técnica y económica de los medicamentos, como la tecnología sanitaria de mayor utilización dentro del sistema de salud. Cartagena de India. Colombia. 1ro. junio.

- Seminario sobre Buenas Prácticas en los Laboratorios Clínicos de la Operación Milagro en Bolivia (OM-B). Este seminario fue organizado entre el CECMED y la Coordinación Nacional de la Operación Milagro en Bolivia. Estuvo dirigido a profesionales y técnicos que realizan ensayos en los laboratorios clínicos de la OM-B. Los temas tratados en el encuentro fueron las Buenas Prácticas y el Sistema de Gestión de la Calidad, Higiene y Bioseguridad, Reactivos y Diagnostica-dores, entre otros. Bolivia, 2-20 octubre.
- Seminario-Taller: "Procedimientos para la Evaluación y Autorización de Ensayo Clínicos". Universidad Católica de Santo Domingo (UCSD) Santo Domingo. El objetivo de la actividad fue dar a conocer a los participantes el Marco Teórico del proceso de desarrollo e investigación de Medicamentos y Productos Biológicos, estrategia del desarrollo clínico para el Registro de Medicamentos y Productos Biológicos, Funciones básicas de la Autoridad Reguladora de Medicamentos, Base legal de respaldo, Sistema organizativo para acometer el proceso de evaluación en una Autoridad Reguladora de Medicamentos, Particularidad de la Evaluación Clínica. Con los auspicios de la UCSD, la OPS y la CERSS. 23-24 marzo

### Entrenamientos nacionales

- Entrenamiento realizado en los Laboratorios Nacionales de Físico-Químicos a una especialista de la República Dominicana sobre las Técnicas de HPLC y diluciones. CECMED. 12 al 16 junio.
- Entrenamiento sobre Evaluación reguladora de estudios de Bioequivalencia, intercambiabilidad terapéutica mediante estudios in Vivo e in Vitro, productos de referencia, experiencia del CECMED. Realizado a 2 especialistas de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Costa Rica. 20 al 24 febrero.

### Asesorías nacionales

- Asesoría realizada en el Instituto de Angiología sobre "Ensayos Preclínicos de Productos Naturales" en temas relacionados con la Evaluación de productos naturales para su registro febrero-marzo.
- Consultoría y participación con el grupo de trabajo en el Centro Nacional de Genética Médica para la elaboración del Manual de Acreditación de los Laboratorios de Genética Médica. 10 mayo, 9 agosto, 6 de septiembre, 11 y 25 de octubre, 15 de noviembre y 6 de diciembre
- Asesorías y consultorías permanentes al INOR, relacionadas con los trabajos para la implementación y certificación del Sistema de Gestión de la Calidad del servicio de Pediatría Oncológica. 12 y 26 septiembre, 3 y 27 octubre, 7 y 28 noviembre, del 3 al 15 diciembre.
- Asesoría en el Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) para la elaboración del Reglamento y el Manual para la Acreditación de Sitios Clínicos Ambos ya finalizado. 11 de mayo, 8 junio, 6 y 20 julio, 4 y 18 agosto, 8 y 15

septiembre, 11 y 18 octubre, 1 y 8 noviembre.

#### Asesorías internacionales

- Asesoría OPS a Consejo Nacional de Bioética en Salud (CONABIOS), Dirección General de Drogas y Farmacias y UASD. Los objetivos de esta asesoría fueron: La revisión de los aspectos metodológicos de las investigaciones con seres humanos. Identificación de instrumentos o formularios, archivo, base de datos, procedimientos, para la evaluación, control y monitoreo de las investigaciones en Curso. Taller con miembros de los Comités de Ética Hospitalarios y los Comités de Ética de Investigación y Apoyar el trabajo de la Comisión Evaluadora. Del 20-30 marzo. República Dominicana
- Evaluación de la Plataforma Preclínica del Ministerio de Ciencia y Tecnología cuyo objetivo consistió en la evaluación de las condiciones preclínicas en las que se encuentran los centros adscriptos a este Ministerio. Sudáfrica. 26 de septiembre al 8 agosto.

#### Otras actividades

##### *De carácter internacional*

- Taller de Intercambio Científico-Técnico de actividades entre el CECMED y la Universidad Central del Este en la República Dominicana en el que se impartieron conferencias, clases magistrales de farmacoeconomía, charlas y otras actividades. Santo Domingo. República Dominicana. 5-20 marzo
- IV Reunión de la Red de Evaluación de Vacunas (DCVR) de la OMS, Sesión Científica sobre Evaluación Clínica de

Nuevas Vacunas Antitifoídicas. Seúl, Corea del Sur. 15-19 de mayo

- Reunión de consulta sobre aspectos Reguladores de Trasplante de Células y Tejidos, del 7 al 9 de junio, 2006, Ginebra, Suiza.
- Consultas y reuniones de trabajo en Oficinas de OMS, relacionado con el análisis de la propuesta de guía para los Estudios de Estabilidad de las Vacunas del 14-16 de junio, 2006. Ginebra, Suiza.
- Encuentro Internacional sobre los avances científicos y regulatorios en materia de Bioequivalencia, calidad y políticas de competencia en el mercado de Medicamentos" Colegio de Químicos Farmacéuticos de Colombia auspiciado por OPS/INVIMA/Colegio Químico Farmacéutico Nacional. Con la participación en el Panel de Experiencias Regionales presentando la Experiencia de Cuba, 1 y 2 de septiembre.
- Primer Encuentro de Intercambio de experiencias en Farmacoeconomía entre el Instituto de Brasil ANVISA y Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba (CECMED). Se desarrolló en el CECMED, 25-29 septiembre.
- III Reunión de la Red Panamericana de Guías de Práctica Clínica. Ciudad de La Habana, Cuba. Noviembre 2006.
- Primer Taller Piloto sobre Inspección Regulatoria de Ensayos Clínicos en Vacunas, impartido por los miembros de la Red de la DCVR de la OMS, realizado en Bali, Indonesia, 13 - 15 de noviembre.
- V Reunión de la Red de Evaluación de vacunas (DCVR) de la OMS. Bali. Indonesia Nov.
- Taller de Cooperación Internacional como parte de las obligaciones establecidas

en el Convenio Interadministrativo 014 de 2005 INVIMA-Universidad Nacional de Colombia a cargo del Departamento de Farmacia. Bogotá, Colombia. 7 diciembre

#### ***De carácter nacional***

Se continuó la colaboración con otras instituciones relacionado con la docencia de pre y postgrado, como cursos, conferencias en centros de nivel superior entre los que se encuentran el Instituto de Farmacia y Alimentos, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”, Escuela Nacional de la Salud Pública, y Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas de la Habana.

En la actualidad tres especialistas participan como profesores en módulos de las siguientes maestrías: Toxicología, Ciencia de los Laboratorios Clínicos y Maestría en Salud. Por otra parte un especialista participa como profesor en la Escuela Nacional de Salud Pública.

Tres especialistas del Centro obtuvieron la categoría docente especial como profesores adjuntos. Permanecen vinculadas a nuestro centro las siguientes escuelas politécnicas: Escuela de Economía “Lázaro R. Alpizar” y el Instituto Politécnico de Química e Informática “Mártires de Girón” con dos estudiantes que realizan sus prácticas docentes en el CECMED.

También se incorporaron al Centro, para realizar sus prácticas docentes, un total de 10 estudiantes de tercer año del Instituto de Farmacia y Alimentos. Permanecen como técnicos medios en adiestramiento 4 recién graduados procedentes de los Institutos Politécnicos “Mártires de Girón”, “René Ramos Latour”, “Amistad Cubano Soviética” y “Lázaro Ramón Alpizar” de las siguientes especialidades: Farmacia

Industrial, Metrología, Contabilidad y Secretariado, respectivamente.

Como reserva científica hay un grupo de recién graduados que forman parte del Plan de Capacitación desde que se incorporan al Centro, dándose prioridad a los cursos de Buenas Prácticas, Aseguramiento de la Calidad y Bioseguridad que son básicos en la Entidad, además del entrenamiento recibido en los departamentos por los que rotan durante la primera etapa de incorporación al Centro.

El desarrollo de la actividad de Superación postgraduada del Centro durante el año 2006 ha continuado como parte de su estrategia en el perfeccionamiento del cumplimiento de su misión como Autoridad Reguladora Nacional, mantiene su línea encaminada a sistematizar e integrar las vías, formas y modalidades docentes para elevar el nivel científico-técnico y el grado de especialización de su personal.

#### **Aspectos más relevantes a señalar**

- La celebración del I Fórum Tecnológico Especial de Regulación Sanitaria de Productos y Servicios del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, en el marco de su Primera Jornada Científica. Este evento de carácter nacional tuvo como objetivo desarrollar una política y base legal única para el registro, implementación, control, inspección - auditoría y monitoreo de la actividad reguladora sanitaria estatal, sobre sólidas bases Científico-Técnicas. En este Fórum se presentaron 41 trabajos de 51 recibidos.
- En el año que culmina se puede señalar como logro en la especialidad de superación, la acreditación del Diplomado en Reglamentación Farmacéutica con un to-



tal de 16 créditos académicos en el que se graduaron 21 especialistas.

- La incorporación de cinco Maestros en Ciencias al monto de grados científicos del CECMED, aumentando así la profesionalidad en el Centro y la incorporación de tres técnicos de nivel medio superior a carreras universitarias (Licenciaturas) por lo que ascienden a 12 los técnicos en estudios de nivel superior.
- El diagnóstico de capacitación que se realizó para lo cual se creó la Comisión de Idoneidad del Centro integrada por el especialista de capacitación, un miembro del sindicato y el subdirector correspondiente. Junto a este levantamiento se realizó la implementación de las orientaciones de la Dirección del Ministerio de Salud Pública para determinar la idoneidad de cada trabajador para el desempeño en su puesto de trabajo con eficiencia, calidad, productividad, formación, competencia y calificación científico-técnica. Los resultados indicaron que en el Centro no existen trabajadores que no cumplan con la idoneidad en el puesto de trabajo.

## ¿CÓMO PUBLICAR?

Estimado Colega:

Por la presente informamos a usted, que como parte de su política editorial, el CECMED distribuirá en el primer trimestre de cada año el Anuario Científico, dedicado a publicar artículos relacionados con la actividad de Reglamentación Farmacéutica de autores nacionales, de otros países y de organizaciones vinculadas a la temática.

Para complementar su distribución y garantizar en el tiempo previsto la calidad de su proceso de revisión, edición e impresión necesitamos que las propuestas de artículos nos sean enviadas antes del día 15 de septiembre de cada año.

Le adjuntamos el formato requerido para ello.

- Reseñas y logros de la investigación y su desarrollo, hasta 14 cuartillas.
- Resultados de trabajo experimental y resúmenes de trabajos para tesis de grado científico, hasta 12 cuartillas.
- Otros artículos de divulgación o comunicaciones (noticias), hasta 6 cuartillas

Los trabajos deben escribirse a doble espacio, con márgenes no inferiores a 2,5 cm y de 28 a 30 líneas por cuartillas en letra Time New Roman 12 puntos. Cada línea debe tener 60 golpes de máquina para un total en la cuartilla de 1800 caracteres.

Todas las páginas se numeraran con arábigos y consecutivamente a partir de la primera. La versión impresa debe acompañarse de un disquete de 3,5 pulgadas en lenguaje Microsoft Word, sin sangría, ta-

buladores o cualquier otro atributo de diseño (títulos centrados, justificaciones, espacios entre párrafos, etc.). El disquete se le devolverá al autor.

Partes preliminares. Contendrá el título del artículo que no excederá las 15 palabras, debajo, el nombre y apellidos de los autores (no las iniciales) ordenados según su participación y en número no mayor de 6. Cada nombre irá precedido del último nivel académico alcanzado (DrC., DrCs.) o maestría (MSc.), y seguido de un número volado, a partir del 1 y de forma consecutiva que identifique la institución a la cual pertenece el autor. Si el número de autores fuera mayor de 6, se aclarará por escrito y en hoja aparte, el aporte de cada uno en la investigación o preparación del artículo.

Finalmente, y debajo del nombre de los autores, aparecerá el nombre completo de la institución correspondiente con el número volado al principio, igual al que aparece en los autores que pertenecen a la institución en cuestión.

El trabajo se inicia con el resumen que debe ser informativo de 150 palabras como máximo, contentivo de los propósitos, procedimientos empleados, resultados más relevantes y principales conclusiones al igual que cualquier otro aspecto novedoso. Se presentará a espacio simple.

El autor reflejará el contenido del documento a partir de 3 a 6 términos (palabras claves) al pie del resumen y en orden de importancia. Por su parte, el CECMED insertará los descriptores correspondientes a la indización de cada trabajo.

Introducción. A doble espacio y a partir de las palabras claves, el autor desarrollará

los párrafos que necesite para explicar el problema a investigar, presentar los antecedentes de los hechos hasta el momento de acuerdo con la bibliografía pertinente y definir los objetivos. Hay que manifestar de forma breve y clara cuál es el propósito al escribir el artículo.

**Métodos.** Se presentan las descripciones generales de los métodos empleados. Incluye los métodos estadísticos. Se escribe en tiempo pasado.

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

Las fotografías, gráficos, dibujos, esquemas, mapas, se denominarán figuras, tendrán numeración arábiga consecutiva y se identificarán con su correspondiente pie de figura. Las tablas llevarán el título en la parte superior. Ejemplo:

Tabla 1. Actividad antimicrobiana demostrada en plantas.

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

Las tablas deben elaborarse en Word, no en autoformato, no deben tener colores ni rellenos. Tanto las tablas como las figuras deben ubicarse al final del trabajo, en forma vertical, numeradas consecutivamente y mencionadas en el texto, es decir, no se intercalarán en el artículo.

El total de tablas y figuras ascenderá a 5 en cada trabajo. Los cuadros tienen el mismo formato que las tablas.

Los resultados se escriben en tiempo pasado.

**Discusión.** Debe ser un análisis de los resultados expuestos dentro de los conocimientos existentes sobre el tema. No debe repetir la información recogida en los resultados ni en la primera parte del cuerpo del trabajo. En este acápite, los tiempos verbales oscilarán constantemente entre el presente y el pasado.

**Resultados y discusión,** deben presentarse separados, toda vez que sea posible y dada las características del trabajo.

**Conclusiones.** Se presentarán como acápite independiente.

**Partes finales.** Contendrá las referencias bibliográficas, los agradecimientos, anexos, apéndices.

En todo el artículo debe evitarse la primera persona, ya sea plural o singular.

**Referencias bibliográficas.** Se citan en el texto del artículo numeradas en arábigo, consecutivamente según orden de aparición y entre corchetes. La última sección de artículo será la de Referencias Bibliográficas y en ella aparecerá la relación de estas referencias, numeradas en el mismo orden que aparecen citadas en el texto. Cuando la cantidad de autores sea mayor de seis, a continuación del primero se pondrá la expresión “et al”.

Se observará el ordenamiento de los elementos bibliográficos y el uso de los signos de puntuación prescritos en las normas de Vancouver.

El contenido de los trabajos es responsabilidad total de los autores, en especial los datos obtenidos, las citas y referencias, aspectos sobre los cuales es difícil incidir para los editores.

Los agradecimientos se escriben entre el final del trabajo y el listado de las referencias, de forma breve y concisa.

Tanto el cuerpo como las partes finales, se escribirán a doble espacio en Times New Roman 12.

Sistema Internacional de Unidades (SI). Todos los resultados de laboratorio y otros, se informaran en unidades del SI o permitidas por este. Si se desea añadir las unidades tradicionales, estas se escribirán entre paréntesis.

Abreviaturas y siglas. Las precederá su nombre completo la primera vez que aparezcan en el texto. No figurarán en títulos ni resúmenes.

Los autores de Ciudad de la Habana, de otras provincias del país y residentes en el extranjero pueden enviar sus trabajos a:

Saiz@cecmed.sld.cu  
cecmed.@cecmed.sld.cu

### **Consejo Editorial**

