

ANUARIO CIENTÍFICO

2006

Suplemento especial del Boletín InfoCEDMED

Año 4

ISSN 1684-1867

CECMED

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

Edición: Vivian Fernández Sánchez
Diseño: Vivian Fernández Sánchez
Composición: Pedro J. Pérez Ramírez
Impresión: Editorial Academia

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

<i>EDITORIAL</i>	5
<i>Reseñas</i>	7
<i>CARACTERIZACIÓN DE LAS MODIFICACIONES AL REGISTRO DE MEDICAMENTOS NO BIOLÓGICOS. MONITOREO DE LA REGLAMENTACIÓN VIGENTE</i>	7
<i>Dra.C. Celeste Sánchez González, Ing. Carmen Beatriz de la Cruz</i>	
<i>INTRODUCCIÓN A LA GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO EN EMPRESAS CUBANAS Y SU VINCULACIÓN CON LA MEJORA DE LA CALIDAD</i>	17
<i>Lic. Yanitza Frias Ferreiro</i>	
<i>ESTADO DEL ARTE Y CONSIDERACIONES SOBRE UN SISTEMA REGULADOR PARA GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</i>	23
<i>Dr. Jesús Saíz Sánchez, Dr. Milo Oliver Blanco</i>	
<i>PUBLICACIONES CIENTÍFICAS ELECTRÓNICAS: ALGUNAS CONSIDERACIONES ÉTICAS EN TORNO A SU SURGIMIENTO Y DESARROLLO</i>	32
<i>MSc. Ricardo Castro Armas o</i>	
<i>CONTROL DE CAMBIOS EN LA PRODUCCIÓN DE BIOLÓGICOS EN CUBA</i>	43
<i>Lic. Rolando B. Domínguez Morales, Dr. Rafael B. Pérez Cristiá, MSc. Edita Fernández Manzano</i>	
<i>Investigación – Desarrollo</i>	63
<i>ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE LA GENERALIZACIÓN DEL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTES EN EL CECMED</i>	63
<i>Lic. Danay Mora Pascual, Lic. Juliette Escoto López, MSc. Yanet Hechavarría Núñez</i>	
<i>CONTROL DE IMPORTACIONES DE MEDICAMENTOS: RESULTADOS DE SU IMPLEMENTACIÓN</i>	73
<i>MSc. Rodrigo Pérez y Lic. Dayanira Ortega Larrea</i>	
<i>DISEÑO DEL PROCESO DE MEDICIÓN, ANÁLISIS Y MEJORA PARA EL PERFECCIONAMIENTO DE LOS SERVICIOS EN LA AUTORIDAD REGULADORA DE MEDICAMENTOS</i>	82
<i>Lic. Gretel Frias Ferreiro, MSc. Ana Mayra Ysa Sánchez</i>	
<i>PRINCIPIOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO NO CLÍNICO DE SEGURIDAD SANITARIA Y MEDIOAMBIENTAL</i>	92
<i>Dra. Lázara Martínez Muñoz</i>	

<i>CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACÉUTICA: UNA ORGANIZACIÓN DE INFORMACIÓN AL SERVICIO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL</i>	104
<i>MSc. Ricardo Castro Armas, Lic. Ambar Suárez Fajardo</i>	
<i>IMPACTO DE LA EVALUACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ENSAYO PARA DETERMINAR LA CONCENTRACIÓN DE VIRUS EN LAS VACUNAS DE ROTAVIRUS</i>	111
<i>MSc. Ivette Abreu, Tec. Mabel García, Lic. Ana Lara, Tec. Orlando Rodríguez, Dra. Diadelys Remírez</i>	
Trabajo Experimental	119
<i>ESTANDARIZACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE UN ENSAYO DE IDENTIDAD PARA VACUNAS DE POLISACÁRIDOS EN EL LABORATORIO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD DEL CECMED</i>	119
<i>Lic. Ania Fernández de Castro Yanes, Lic. Ana Lara Sterling, Téc. Orlando Rodríguez Fernández, MSc. Mario Landys Chovel Cuervo, MSc. Ivette Abreu Nicot, Téc. Mabel García Rodríguez, MSc. Natacha Reyes Huerta.</i>	
<i>INTRODUCCIÓN DE ENSAYOS DE INMUNODIFUSIÓN PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE VACUNAS CON TOXOIDES TETÁNICO Y DIFTÉRICO EN EL LABORATORIO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD DEL CECMED</i>	125
<i>Lic. Ana Lara Sterling, Lic. Ania Fernández de Castro Yanes, Téc. Orlando Rodríguez Fernández, MSc. Mario Landys Chovel Cuervo, MSc. Ivette Abreu Nicot, Téc. Mabel García Rodríguez, MSc. Natacha Reyes Huerta</i>	
<i>MANTENIMIENTO Y CONSERVACIÓN DE CEPAS DE REFERENCIA EN EL LABORATORIO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD DEL CECMED</i>	136
<i>Lic. Raisi Morales Valdés, Lic. Adamelis Avilés Boza</i>	
Tesis de Grado	141
<i>INSPECCIONES DE BUENAS PRÁCTICAS A LA FABRICACIÓN DE BIOLÓGICOS EN CUBA: CARACTERIZACIÓN E IMPACTO</i>	141
<i>MSc. Biorkys Yáñez Chamizo, MSc. Mario Landys Chovel Cuervo, Dr. Rafael B. Pérez Cristiá</i>	
Informativas	155
<i>ACTIVIDAD ACADÉMICA</i>	155
<i>COMUNICACIÓN TÉCNICA: RECOMENDACIONES FORMULADAS EN LA 12VA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS RELACIONADAS CON SANGRE Y SUS DERIVADOS</i>	161
<i>Lic. María del Pilar Álvarez, MSc. Rolando Domínguez, MSc. Olga Lidia Jacobo, Dr. Rafael Pérez Cristiá.</i>	
<i>CÓMO PUBLICAR</i>	164

Editorial

Presentamos a continuación la cuarta 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 científicos y técnicos y al cumplimiento de la misión del Centro, y es ya de hecho una publicación periódica, reconocida nacionalmente y por una significativa representación de sus homólogos internacionales por el nivel de desempeño, eficiencia y transparencia que ha ido logrando.

Esta edición en su contenido mantiene la misma estructura para los diferentes tipos de trabajos a incluir como refleja su índice, la inclusión de 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 el año transcurrido, en el Centro se obtuvieron resultados satisfactorios en la inspección OMS y en particular, la realizada al Sistema de producción y control de la Vacuna Heberbiovac HB. También nos incorporamos a la Red PANDRH de la OPS con la responsabilidad de coordinar el Grupo de Vacunas.

Durante el año se perfeccionó el cumplimiento de las seis funciones básicas y de la base reguladora de medicamentos y diagnosticadores con la actualización y elaboración de nuevos documentos. Se ejecutaron tres talleres con el auspicio de las OPS, uno de Regulación Sanitaria de Diagnosticadores, otro de Bioequivalencia y el tercero de Intercambio con la Industria Farmacéutica. Se obtuvo un mayor nivel de respuesta a la creciente demanda de trámites y solicitudes de autorizaciones. También se logró la implementación del Control de donativos de medicamentos y del procedimiento a seguir con los productos terminados y materias primas relacionadas que son decomisados, declarados en abandono u ocupado por los órganos competentes a personas jurídicas o naturales.

Especial significación tuvo la implementación de una nueva estructura en el Centro en función de las seis funciones básicas de toda autoridad reguladora de su tipo, en aras de estar a la altura de los nuevos retos internacionales de funcionabilidad, uniformidad, integración y competencia.

El Consejo de Dirección del Centro valoró de positiva la aplicación de esta estructura y los logros alcanzados en el pasado año 2005, reafirmando que ello evidencia el avance obtenido en el nivel de desarrollo y desempeño de la institución, lo cual es reconocido por nuestro Ministerio de Salud Pública y el Gobierno. De igual forma para el presente año 2006 se aprobó encaminar el trabajo en el propósito de alcanzar entre otros los siguientes compromisos:

- Operar el control sanitario de medicamentos y diagnosticadores de forma más exigente, más eficiente y más ágil, que facilite el acceso a productos de mayor calidad y menor costo y un intercambio comercial dinámico, sin sacrificar la eficacia, seguridad y calidad de los productos a disposición de la población.
- Desarrollar acciones para incrementar una mayor reglamentación de la industria farmacéutica por sí misma y orientar la gestión del CECMED al fortalecimiento de la garantía de la calidad y su control en todas las etapas de la cadena del medicamento.

- Perfeccionar el proceso técnico de evaluación de los medicamentos y diagnosticadores que solicitan autorización de comercialización, reduciendo tiempos y costos, en la medida que se justifica la comercialización de cada producto, aplicando el principio de necesidad y estableciendo mecanismos para facilitar al máximo este proceso.
- Perfeccionar 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.

Y es en este contexto, que esperamos que este número contribuya, no sólo al desarrollo de la comunicación científica, sino que podamos materializar en próximas ediciones el propósito de alcanzar los compromisos expuestos 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

CARACTERIZACIÓN DE LAS MODIFICACIONES AL REGISTRO DE MEDICAMENTOS NO BIOLÓGICOS. MONITOREO DE LA REGLAMENTACIÓN VIGENTE

Dra. C. Celeste Sánchez González, Ing. Carmen Beatriz de la Cruz

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

Con el objetivo de comprobar la implementación del Reglamento de Registro de Medicamentos vigente y crear las bases para el monitoreo de una nueva regulación sobre modificaciones al registro de medicamentos no biológicos, se realizó una caracterización del comportamiento de los trámites de solicitudes de modificaciones en el CECMED. Se encontró que el rechazo de solicitudes en recepción ha sido del 20 %, la satisfacción de la demanda del 70 % y que el cumplimiento de los tiempos totales está dentro de los plazos establecidos. El estudio mostró reducción en la demora y número de ciclos por trámite y buena adherencia a los plazos por ciclo por el CECMED y el Solicitante. Las causas de modificaciones más frecuentes fueron cambios en la presentación, fecha de vencimiento, formulación, nombre del producto y envase primario.

Palabras claves: modificaciones al registro, trámites de modificaciones, caracterización de modificaciones.

Introducción

El Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano vigente está ya en su tercera edición, aprobada en octubre del año 2000 [1]. No obstante, como parte del proceso de desarrollo continuo de nuestra base legal y metodológica, su actualización estaba prevista en el 2005. Este hecho hace necesario realizar un estudio de las características de su implementación, para enriquecer la nueva versión y hacerla más completa y viable

partiendo de la experiencia adquirida con la aplicación del actual por 5 años. En el mismo están descritas las modificaciones al registro para medicamentos, las que son un trámite que frecuentemente los Titulares solicitan al CECMED; también hay elementos al respecto en los Requisitos de Registro vigentes, de igual fecha [2] y el Reglamento de Tasas, de abril del 2001 [3]. Actualmente, se acomete el diseño y desarrollo de una regulación específica para las modificaciones al registro de medicamentos no biológicos, que da respuesta a una de las recomendaciones de la Conferencia de Reglamentación Farmacéutica celebrada en la Jornada por el XV Aniversario del CECMED [4-6], en abril de 2004, y de la inspección de la Organización Mundial de la Salud recibida en mayo del 2004 para evaluar la capacidad para regular medicamentos de la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) cubana.

Los cambios en un producto registrado pueden ser tales que impliquen que se considere un producto nuevo, que generen la necesidad de presentar nuevos estudios de estabilidad y de bioequivalencia en el caso de medicamentos genéricos, por lo que resulta especialmente importante una clara definición de las modificaciones, la docu-

mentación a presentar y si deben o no ser aprobadas por el CECMED.

Las expectativas con la nueva regulación sobre modificaciones al registro de medicamentos son muy elevadas. Por este motivo, se hace necesario acometer un trabajo preparatorio que dimensione la realidad existente y tendencias antes de su puesta en vigor, para evaluar su impacto y establecer las comparaciones que nos permitan juzgar las ventajas alcanzadas con su adopción. Una de las necesidades de mejora que tiene el CECMED como ARM es el monitoreo de la implementación de las regulaciones, lo que implica definir el estado de cosas antes y después de la incorporación de la pieza en cuestión, para estar en capacidad de realizar una evaluación de su impacto imparcial y sobre bases científicas.

El presente trabajo tiene como objetivo general:

- caracterizar el comportamiento de los trámites de modificaciones del registro de medicamentos no biológicos en los últimos años, monitorear la implementación del Reglamento de Registro Sanitario vigente al respecto y definir la realidad que impactarán tanto el nuevo reglamento como la nueva regulación de modificaciones.

Y como objetivo específico:

- la caracterización de la magnitud de las solicitudes de modificaciones, las certificaciones emitidas, el tiempo de demora de los trámites, el número de ciclos y el cumplimiento de los plazos establecidos en el Reglamento para el Solicitante y para el CECMED, así como los conceptos por los cuales se tramitan las modificaciones.

Metodología

Los cuatro años escogidos para el análisis fueron del 2001 al 2004, como precedentes de la próxima regulación sobre modificaciones y el primer paso metodológico consistió en la selección de los indicadores a evaluar para la caracterización, los que fueron:

- Número de solicitudes recibidas.
- Trámites concluidos y relación con las solicitudes, representativo del nivel de satisfacción de la demanda.
- Tiempo total de demora de los trámites de modificación.
- Número de ciclos de los trámites.
- Cumplimiento de los plazos establecidos por el Solicitante y por el CECMED.
- Tipos de modificaciones aprobadas.

Los pasos seguidos se resumen en:

- Revisión de registros y vaciado de datos primarios sobre modificaciones con la información del Sistema Estadístico "CECMED" de Secretaría y Archivo.
- Revisión de Archivos de las Certificaciones de Modificación aprobadas, compilación de las causas de modificación y determinación de frecuencia.
- Confección de tablas y gráficos para facilitar el análisis.
- Asociación e inducción deducción para arribar a conclusiones y recomendaciones.

Resultados y Discusión

En primer lugar se presenta el análisis de número de trámites solicitados y el tiempo que tomaron los mismos, y a continuación se consideran las modificaciones aprobadas de acuerdo a su tipo.

I. Caracterización de las Solicitudes de Modificación

A) Número de solicitudes

En la práctica la cifra de las modificaciones ejecutadas es mucho menor que las solicitadas al CECMED debido a que de acuerdo con la reglamentación vigente, en el proceso de renovación pueden efectuarse modificaciones que se aprueban sin que se declaren explícitamente en el Certificado de Renovación. Este hecho hace que no se registren como tales, por lo que implican una cifra que no es posible aportar. No obstante, sí resulta viable caracterizar las solicitudes independientes y es el trabajo que a continuación se muestra.

En la Tabla 1 se exponen las solicitudes en el período de estudio. Se aprecia una tendencia al crecimiento, con su máxima expresión en el año 2004, en el que se duplicó la cifra de los años anteriores. También se observa el aumento en la aprobación de estos trámites en recepción, al estabilizarse alrededor del 80 %, con rechazo de las solicitudes incompletas en el orden del 20 %. Este parámetro pudiera incrementarse con la entrada en vigor de la nueva regulación de cambios, dado que la misma es explícita en los tipos de modificaciones a aprobar por el CECMED y la documentación requerida.

B) Satisfacción de la demanda. Trámites de modificación concluidos

En esta evaluación debe tomarse en consideración que en dependencia del número de ciclos por los que transiten, las solicitudes de un año tienen su conclusión en el próximo. En la última columna de la Tabla 1 se observa que el nivel de conclusiones de los trámites que se aceptaron en el propio año, se encuentra en general, por debajo de las solicitudes aceptadas en cada año. Se observa una tendencia al aumento, aun-

que la proporción en el 2004 se redujo considerablemente hasta un 42 %. El factor común en casi todos los años (excepto en el 2003) ha sido la insatisfacción de la demanda. Si se tiene en cuenta que las modificaciones son trámites de relativa urgencia, y que el Solicitante espera la aprobación para incorporar una mejora, deben tomarse medidas para ajustar la respuesta a la demanda.

La relación solicitudes aceptadas/modificaciones aprobadas resulta sugerente de largos tiempos de demora de los trámites y de varios ciclos, lo que se aborda a continuación.

C) Tiempo de demora en los trámites de modificación

En la Tabla 2 se relacionan los tiempos de demora, en la que se aprecia que durante los años 2001 y 2002 estos trámites se extendieron por más de 200 y 100 días respectivamente, y resulta evidente que a partir del 2003 se produjo una reducción a la mitad de lo que demoró en el 2002 y aproximadamente a la cuarta parte del año 2001. Esta disminución es muy positiva y debe mantenerse. No obstante, la relación incremento de los trámites concluidos/disminución en el tiempo de demora, no ha sido proporcional, ya que los trámites concluidos no se duplicaron como podía esperarse en el período, sino que como promedio se concluyeron 30 trámites más en los dos primeros años y 39 en los dos últimos.

D) Número de ciclos de los trámites

Los ciclos son el número de veces que se evalúa un trámite para arribar a un dictamen. En la Tabla 3 se ilustra el comportamiento de 3 años. El 2004 no fue incluido, ya que un gran número de sus trámites aún no había concluido en el primer semestre del 2005. De su análisis se concluye que

solamente en el 2001 se mantuvieron trámites con 3 ciclos. La aprobación sin necesidad de información adicional presenta un crecimiento paulatino con el tiempo y transitó desde el 22 % en el 2001, a casi el 70 % en el 2002 y a cerca del 90 % en el 2003. Los niveles de los trámites con 2 ciclos se redujeron en el 2002 a la mitad del año anterior y en el 2003, a un tercio del año anterior. Esta disminución ha sido el fruto de una política de reducción de la extensión de los trámites. El decrecimiento a dos ciclos debe ser analizado en la próxima edición del Reglamento, ya que en la práctica se ha demostrado que es posible eliminar el tercero y además, como la nueva regulación para cambios detalla las condiciones de la modificación y su documentación, es de suponer que las imprecisiones se reduzcan. Desde el punto de vista de los autores, debe mantenerse la posibilidad legal de una información adicional, ya que los resultados de los estudios que se presentan y las múltiples complejidades que cada modificación puede traer aparejada, pudieran demandar la necesidad de un mayor nivel de información, sobre todo en casos complejos.

E) Cumplimiento de los plazos establecidos

Conforme al Reglamento vigente, en la primera evaluación del trámite de modificación el CECMED dispone de 120 días hábiles, que representan 150 días calendario. En el segundo y tercer ciclo, el tiempo establecido para la respuesta del Solicitante es de 90 días hábiles, (112 días calendario) y para la evaluación del CECMED 60 días hábiles, (75 días calendario). De acuerdo con lo anterior, el tiempo total de los trámites de Modificaciones al Registro es de 120, 300, ó 450 días hábiles, los que representan 150, 375 ó 562 días calendario en dependencia de si concluyen con 1, 2 ó

3 ciclos. Tomando en cuenta las dificultades confrontadas con el monitoreo realizado en este trabajo, sería conveniente que el próximo Reglamento refiera los plazos, tal como los anteriores al 2000, en días calendario [7], de más fácil seguimiento para usuarios y el CECMED. El cumplimiento de los plazos se muestra en la Tabla 4 y como puede observarse, solamente un trámite excedió el tiempo total, lo que pone de manifiesto que no solamente es necesario, sino también posible, disminuir los plazos para este tipo de trámite.

F) Cumplimiento de los plazos de cada ciclo

El hecho de que en general, el tiempo total de los trámites haya estado comprendido en los intervalos establecidos en el Reglamento, no quiere decir que el proceso se ajustó al mismo. Para aseverarlo, se debe analizar si el tiempo de cada ciclo también se ajustó y si en el mismo, cada una de las partes (solicitante y CECMED) cumplió con los períodos establecidos. En la Tabla 5 se recoge la información necesaria, y de su análisis se concluye que se incumplieron ligeramente los plazos totales para los trámites de modificación. Debe confirmarse con estudios posteriores, si el ligero incremento del 2003 es puntual o responde a una tendencia.

A continuación se presenta una información más detallada de cada una de las partes.

1. Tiempo utilizado por las evaluaciones del CECMED

- Primer Ciclo: Esta información se presenta en la Tabla 6, en la que son relevantes los picos de las frecuencias de distribución por cada año. Entre los 27 y 92 días calendario fueron evaluados el 74 % de los trámites en el 2001, en el 2002, el 94 % y en el 2003, el 67 %. En el 2004, entre 60 y 125 días, se evaluó el 64 %.

Esto implica que en el año 2004 se produjo un incremento en el tiempo de demora que fue como promedio de hasta los 4 meses, mientras que con anterioridad era de 1 a 3 meses y que hay una tendencia al aumento de los trámites aprobados en un tiempo menor de 27 días, es decir de un mes. El CECMED incumplió sus plazos en el 2001 en tres trámites para el 11 % y en el 2004, en un trámite, para el 3 %.

- Segundo Ciclo: En la Tabla 7 se observa que en el 2001 la mayoría de los trámites (75 %) se realizó en aproximadamente un mes (de 27 a 37 días), en el 2002 (80 %) entre 1 y 2 meses (27 a 70 días); y en el 2003 para el 60 % duró más de 3 meses. Los plazos de 75 días calendario se cumplieron al 80 % en el 2001, (4 trámites incumplidos) al 80 % en el 2002, (2 incumplidos) y al 40 % (3 incumplidos) en el 2003. El CECMED incumplió los 3 años.
- Tercer Ciclo: Solamente en el año 2001 se produjo una tercera vuelta en los trámites. Un total de tres trámites (11 %) fueron evaluados, uno en 28 días, otro en 93 y otro en 122 días calendario. El comportamiento del cumplimiento de los plazos, de 75 días calendario para el CECMED, fue del 33 %. El incumplimiento corresponde a dos trámites (67 %) y debe considerarse que por la extensión de los mismos, debieron recibir un tratamiento preferencial para la evaluación, a fin de que concluyeran. La conclusión es que el CECMED no se ajustó a los plazos establecidos en el Reglamento para el tercer ciclo.

2. Análisis del tiempo consumido por los Solicitantes para dar respuesta a las Solicitudes de Información Adicional

En la Tabla 8 se expone la información correspondiente al período 2001-2003, del

tiempo del solicitante para completar la información solicitada para evaluar su modificación. En la misma se destaca que en el año 2001, de los 20 trámites, un total de 17, para el 85 %, se respondió en tiempo, (menos de 4 meses), por lo que 3 (15 %), estuvieron fuera del plazo. Durante el año 2002 las 10 respuestas estuvieron en tiempo y en el 2003, una (20 %) estuvo fuera de tiempo. No existe información adicional en los años siguientes. Esto implica un buen cumplimiento del solicitante y sugiere la aplicación de un plazo inferior al actual.

Durante la ejecución de este trabajo se notó la ausencia de un control de la fecha de notificación de la solicitud de información, lo que hace que se cargue a la cuenta del solicitante todo el tiempo a partir de la fecha de confección de la misiva. Se recomienda estudiar este elemento que incide en un mayor tiempo para la respuesta del cliente.

II. Caracterización de los tipos de Modificaciones Aprobadas

La descripción de las modificaciones más frecuentes se realizó sobre la base de los Certificados de Modificación emitidos entre los años 2003 y 2004. Se aprobaron 21 tipos de modificaciones, siendo la causa principal los cambios en la presentación con variación del número de unidades, la que implica nuevos formatos de textos para impresos como cambio consecutivo. El segundo motivo fue la extensión de fecha de vencimiento del producto terminado, lo que es lógico por la continuidad en los estudios de estabilidad a largo plazo para avalar vencimientos mayores que los provisionales. Los cambios en la formulación fueron la tercera causa, aunque como usualmente esta modificación se reporta en la renovación, es de esperar que con la nueva regulación se incrementen. El nom-

bre del producto es una modificación frecuente que implica también cambios en los textos de todos los impresos y en la información del producto. El último de los cambios más frecuentes corresponde al envase primario, los cuales traen aparejados nuevos plazos de validez, ya que no siempre el tiempo de estudio en el nuevo envase primario están disponibles por todo el tiempo que en el anterior.

De acuerdo con las propuestas de la nueva regulación para modificaciones al registro, algunos de los certificados que fueron emitidos en estos años, no procederían, tal es el caso del cambio en el grabado de las tabletas, que correspondería a una modificación tipo II, que no se aprueba, sino que se notifica y el cambio de titular, que no es una modificación, sino un nuevo registro. Se puede constatar que para todas estas situaciones en la nueva regulación se especifican las condiciones, documentación a presentar y se clasifica la modificación en cuanto a su tipo y nivel, por lo que puede ser una guía adecuada en lo sucesivo. Se considera que en tipos de cambios está concluida la caracterización para la posterior medición del impacto de la nueva regulación para las modificaciones al registro.

Conclusiones

1. Los trámites de solicitudes de modificaciones al registro de medicamentos no biológicos presentan un nivel de rechazo en recepción en el orden del 20 %.
2. La demanda de solicitudes de modificaciones no se satisface generalmente dentro del mismo año en el que se reciben.
3. El tiempo total que demoran los trámites con la excepción de 1 caso en el año 2001, se ha comportado dentro del plazo establecido en el Reglamento.

4. El tiempo promedio de demora de los trámites se ha reducido considerablemente en el cuatrienio, estabilizándose en 50 días como promedio entre el 2003 y el 2004.
5. El número de ciclos de los trámites ha sido reducido, los trámites que concluyen en 1 ciclo fue del 88 % en el 2003 y se eliminó el tercer ciclo desde el año 2002.
6. El CECMED cumplió los plazos para la evaluación del primer ciclo al 89.1 % en el año 2001, al 100 % en los años 2002 y 2003, y en el 2004 al 98 %. Un número limitado de trámites fue evaluado fuera de plazos en el segundo y tercer ciclo.
7. El solicitante cumplió con los plazos para la información adicional solicitada por el CECMED en un 85 % en el año 2001, en el 100 % en el 2002 y al 80 % en el 2003.
8. Las modificaciones más frecuentes solicitadas en los dos últimos años son los cambios en la presentación con variación del número de unidades; la extensión de fecha de vencimiento del producto terminado; cambios en la formulación; cambio en el nombre del producto y las modificaciones del envase primario.

Recomendaciones

1. Tomar en cuenta estos resultados para el nuevo Reglamento de Registro de Medicamentos y para el monitoreo del impacto de la nueva regulación de modificaciones al registro de medicamentos no biológicos.
2. Monitorear el rechazo en recepción de las solicitudes de modificaciones con implementación de la nueva regulación de modificaciones al registro.

3. Tomar acciones para mejorar la relación existente entre la demanda o solicitud de modificaciones y los trámites concluidos.
4. Mantener el estudio del número de ciclos en los trámites y de su duración en tiempo para definir tendencias de cumplimiento de este indicador y tomar las medidas oportunas.
5. Establecer controles que permitan conocer la fecha real de notificación al cliente de la solicitud de información adicional, para hacer más real su tiempo de demora.

Referencias Bibliográficas

- [1] Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. MINSAP. Resolución No. 169/2000. Ciudad de La Habana, 4 de Octubre del 2000.
- [2] Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. Resolución No. 168/2000. MINSAP. Ciudad de La Habana, 4 de Octubre del 2000.
- [3] Reglamento para la aplicación de la Lista Oficial de Precios para los Servicios Científico Técnicos que brinda el CECMED. Resolución No. 9/2001. CECMED. Ciudad de La Habana, 25 de Marzo del 2001.
- [4] Taller de Intercambiabilidad Terapéutica de Medicamentos Genéricos. Recomendaciones. Ciudad de La Habana, Abril 14 de 2004. Archivos del CECMED.
- [5] Taller de Registro. Recomendaciones. C. de La Habana, Abril 14 de 2004. Archivos del CECMED.
- [6] Taller de Registro de Medicamentos de Origen Natural. Recomendaciones. Ciudad de La Habana, Abril 14 de 2004. Archivos del CECMED.
- [7] Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba. Resolución MINSAP. Ciudad de La Habana, 1995.

Tabla 1. Comportamiento de las modificaciones. CECMED, 2001- 2004.

Año	Cantidad solicitada	Aprobadas en Recepción		Concluidas	
		Cantidad	%	Cantidad	%
2001	47	31	76	27	87
2002	42	36	86	32	88
2003	53	42	79	43	102
2004	105	86	82	36	42
Total	247	195	79	138	71

Tabla 2. Promedio de demora total de los trámites concluidos. CECMED, 2001-2004.

Año	Tiempo Promedio (días)
2001	218
2002	109
2003	45
2004	52

Tabla 3. Número de ciclos para concluir los trámites de modificación. CECMED, 2001- 2003.

Año	Tramites de modificación concluidos en					
	un ciclo		dos ciclos		tres ciclos	
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
2001	6	22	18	67	3	11
2002	22	69	10	31	0	0
2003	38	88	5	12	0	0

Tabla 4. Cumplimiento de los plazos de las evaluaciones. CECMED, 2001-2003.

Año	Cantidad de modificaciones evaluadas	
	en tiempo	fuera de Tiempo
2001	26	1
2002	32	0
2003	43	0

Tabla 5. Cumplimiento de los plazos totales del Reglamento para cada ciclo. CECMED, 2001-2003.

Año	Ciclos	Cantidad total de solicitudes	Trámites por ciclo			
			En tiempo		Fuera de Tiempo	
			Cantidad	%	Cantidad	%
2001	1	27	22	82	5	18
	2		20	74	0	0
	3		2	7	1	4
2002	1	32	31	97	1	3
	2		9	28	1	3
2003	1	43	41	95	2	5
	2		2	5	3	7

Tabla 6. Tiempo utilizado por el CECMED en el primer ciclo, 2001-2004.

Intervalo (días calendario)	2001		2002		2003		2004	
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
Menor de 27	-	-	1	3	11	26	5	14
27 a 59	6	22	16	50	20	46	4	11
60 a 92	14	52	14	44	9	21	8	22
93 a 125	3	11	1	3	2	5	15	42
126 a 158	1	4	-	-	1	2	3	8
159 a 191	1	4	-	-	-	-	1	3
Más de 192	2	7	-	-	-	-	-	-
Total	27	100	32	100	43	100	36	100

Tabla 7. Tiempo utilizado por el CECMED en el segundo ciclo, 2001-2003.

Intervalo (días calendario)	2001		2002		2003	
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
27 a 37	15	75	3	30	-	-
38 a 48	-	-	-	-	-	-
49 a 59	1	5	3	30	2	40
60 a 70	-	-	2	20	-	-
71 a 81	-	-	-	-	-	-
82 a 92	4	20	1	10	-	-
Mayor de 92	-	-	1	10	3	60
Total	20	100	10	100	5	100

Tabla 8. Tiempo de demora de la presentación de la primera información adicional. Solicitante. 2001-2003.

Intervalo (días calendario)	2001		2002		2003	
	Cantidad	%	Cantidad	%	3	60
25 a 45	7	35	2	20	-	-
44 a 66	4	20	6	60	-	-
67 a 88	5	25	-	-	1	20
89 a 122	1	5	2	20	1	20
272 a 423	3	15	-	-	5	100
Total	20	100	10	100	3	60

INTRODUCCIÓN A LA GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO EN EMPRESAS CUBANAS Y SU VINCULACIÓN CON LA MEJORA DE LA CALIDAD

Lic. Yanitza Frias Ferreiro

CONET, COPEXTEL

Resumen

La Gestión del Conocimiento permite a las empresas generar, buscar, almacenar y transferir el conocimiento, y así conseguir aumentar su productividad y competitividad, todo ello a través del uso del valor más importante de las organizaciones, el recurso humano y el conocimiento que estos poseen, obteniéndose con su gestión el incremento del capital intelectual y una mejora de la eficacia de los procesos, productos o servicios.

Con este artículo se pretende dar una panorámica sobre la efectividad de la implantación de sistemas de gestión del conocimiento en organizaciones cubanas, como herramienta para lograr la competencia, para lo cual se brinda una breve reseña de antecedentes internacionales y nacionales, la correspondencia entre la gestión de la calidad y del conocimiento, así como una valoración del beneficio de llevar ambas como parte de la estrategia global de la organización.

Palabras claves: gestión del conocimiento, gestión de la calidad, recursos humanos.

Introducción

La gestión del conocimiento no es algo nuevo, las empresas lo han venido utilizando desde hace mucho tiempo, a través del aprendizaje, la educación, la formación en el trabajo, empleo de documentos, así como otros enfoques para obtener y comercializar las habilidades y las experiencias prácticas. Sin embargo, en los últimos años este tipo de gestión se ha convertido en un tema que preocupa y ocupa a muchas empresas en todo el mundo, lo cual ha sido motivado fundamentalmente por la presencia de varios factores, entre los que se destacan: existencia de un entorno global competitivo, surgimiento de nuevas tecnologías, nacimiento de la "Economía del conocimiento".

Si antes la riqueza se encontraba en la tierra, para posteriormente pasar al capital y a la tecnología, hoy en día las empresas descubren en el conocimiento su principal activo [1]. De modo que, esta nueva era se caracteriza por el empleo cada vez más intensivo del conocimiento en la producción de bienes y servicios.

Tal y como apuntan algunos especialistas [1,2], las organizaciones del futuro sólo podrán adquirir y mantener ventajas competitivas mediante el uso adecuado de la información y, sobre todo, del conocimiento.

Este nuevo escenario que se presenta, ha hecho que haya una creciente concienciación por parte del mundo empresarial, e incluso por parte de las naciones económicamente más desarrolladas, de que el conocimiento es un recurso clave para la obtención de ventajas competitivas, ya que la eficiencia ya no es un elemento distinto entre las mismas. Propiciándose de esta forma el surgimiento del nuevo enfoque gerencial del futuro: la Gestión del Conocimiento. Este tipo de gestión reconoce y utiliza el valor más importante de las organizaciones, el recurso humano y el conocimiento que estos poseen lo cual aporta a la gestión de la mejora continua de la eficacia de los procesos, productos y servicios, incremento de la capacidad y explotación de la innovación, mejoras del servicio al cliente, mejora en la toma de decisiones, etc., permitiendo así alcanzar e incrementar la ventaja competitiva de la organización [3].

La adecuada gestión de la información y el conocimiento son recursos que pueden ser aprovechados en la efectividad y éxito personal, organizacional y social. En este sentido diferentes organizaciones internacionales como UNESCO y OEA [1], plantean que está cobrando fuerza el planteamiento de un nuevo tipo de sociedad, la llamada Sociedad del Conocimiento, reconocida como el paso de la sociedad capitalista a una poscapitalista, en la que los servicios y el conocimiento se convierten en recursos estratégicos para el moldeamiento de un nuevo orden social.

Existen en la literatura diversos conceptos de Gestión del Conocimiento, pero el más aceptado es el siguiente: “Es la gestión que se realiza de un conjunto de procesos con el objetivo de aumentar el Capital Intelectual, o sea, es el proceso de gestionar explícitamente los activos intangibles, y existe para que la empresa pueda generar, buscar, almacenar y transferir el conocimiento, y así conseguir aumentar su productividad y competitividad”. Donde el Capital Intelectual se define como la posesión de conocimientos, experiencia aplicada, tecnología organizacional, relaciones con clientes y destrezas profesionales que, pese a no estar reflejados en los estados contables tradicionales, generan o generarán valor para la empresa en el futuro. Este Capital está estructurado en tres categorías: Capital Relacional, Capital Estructural y Capital Humano, las cuales interactúan entre sí. Por lo que se deduce que la gestión del conocimiento implica básicamente el desarrollo de la gestión estratégica de las siguientes áreas en la organización [4]:

- Gestión de recursos humanos
- Gestión de la información
- Gestión de inteligencia
- Gestión de innovación y cambio

- Gestión de documentación
- Organización del trabajo
- Gestión tecnológica

Correlación entre gestión de la calidad y gestión del conocimiento

Uno de los valores principales de la gestión del conocimiento es su completa coherencia con cualquiera de otras técnicas, como la gestión de calidad, la reingeniería, el benchmarking, la planeación estratégica y otras, que se basan también en el conocimiento. Todas estas son parte de la estrategia de la empresa moderna e integrada, y permiten la búsqueda de la competitividad de las organizaciones. En este sentido, en parte de la bibliografía consultada, distintos autores de diferentes partes del mundo han manifestado y apoyado esta idea emitiendo diversos criterios, pero el más aceptado es la aseveración de que existe un estrecho vínculo entre la gestión del conocimiento y la gestión de la calidad, incluso con la Calidad Total, pues la adecuada gestión del primero permite la mejora continua de la eficacia de los procesos, productos y servicios en la organización [5].

Los vínculos existentes entre la gestión del conocimiento y la gestión de la calidad, también se pueden apreciar a través del modelo establecido por la norma internacional ISO 9001:2000 [6]. Esto ocurre fundamentalmente porque la gestión del conocimiento contribuye a la materialización de los 8 principios para gestionar la calidad, no obstante, hay dos de estos principios que dependen especialmente de ella: el enfoque al cliente y la mejora continua. En el caso del enfoque al cliente se explica porque no se pueden comprender las necesidades futuras de los clientes y exceder sus expectativas sin organizaciones innovadoras y flexibles capaces de adaptarse a los requerimientos del entorno

y del cliente. En cuanto al segundo principio se explica por el hecho de que es imposible lograr una mejora continua sin establecer un mecanismo que garantice el continuo aprendizaje organizacional, lo que se logra con una adecuada gestión del conocimiento. En este sentido, Peña [7] señala que "Para que la organización pueda mejorar continuamente, antes tiene que aprender y conocer", y esta idea es la clave para comprender la importancia que tiene la gestión del conocimiento para la gestión de la calidad, como "disciplina que promueve una solución integrada y colaboradora para la creación, captura, organización, acceso y uso de los activos de información de una corporación".

Para lograr la mejora continua también se hace necesario la adecuada gestión de otro elemento que forma parte de la gestión del conocimiento: la gestión de la información, ya que la información es un recurso vital para el desarrollo de la organización. La información es un agente importante en la modificación de las conductas existentes en la organización, su correcta gestión es una herramienta fundamental para la toma de decisiones, la formación del personal, la evaluación de los productos, la identificación de los errores y sus causas, para la evaluación, seguimiento y control de los procesos, entre otros. Además, la transparencia en el flujo de información garantiza la implantación de los enfoques de la gestión de la calidad en la organización [8].

En este sentido, Quiroga [5] plantea que la gestión del conocimiento busca asegurar que la organización disponga de la información y las capacidades necesarias para su adaptación continua a los cambios internos y externos del entorno, por lo que de una correcta gestión de la información y del conocimiento depende en gran medida la implementación y gestión de la gerencia de la calidad. Una adecuada gestión

de la información, en el contexto de una gerencia de la calidad, posibilita reducir los riesgos en la administración de la organización, como son la toma de decisiones apresuradas, tardías o inconsistentes, la entrada al mercado con productos no competitivos, entre otros, que ocasionan pérdidas y reducen su competitividad en el mercado. Obtener la información necesaria, con la calidad requerida, es una premisa indispensable para la supervivencia de las empresas, si se considera que las organizaciones acortan cada vez más sus ciclos estratégicos y que la toma de decisiones, así como el cambio es continuo. Por lo que es obvio que una eficiente gestión de la información, como parte de la aplicación de una política de gestión de la calidad, garantiza no sólo que las instituciones presten servicios eficientes, sino que la organización obtenga mayores ganancias y una mejor competitividad en el mercado.

Antecedentes en Cuba

Cierto es que los países pobres tienen fallas para lograr altos índices de crecimiento debido a que fracasan a la hora de generar o usar nuevas ideas tecnológicas para cosechar mayores oportunidades, por el empleo de políticas fallidas, la escasez de recurso y por la existencia de barreras culturales. Cuba, como país subdesarrollado, desde los orígenes de la Revolución previó la estrecha relación que existe entre la base económica y los efectos sociales, y con la finalidad de dar una solución a este dilema ha ido tomando, a lo largo de estos años, una serie de medidas que han ocasionado que el país cuente con una mano de obra altamente calificada [9].

En sus inicios los resultados económicos obtenidos, por la aplicación de la política social y de técnicas de gestión empresarial, fueron muy alentadores a pesar del perma-

nente bloqueo a que ha sido sometido el país. Pero, con el derrumbe del campo socialista y la globalización de la economía, de repente la economía cubana se quedó desamparada y sin más opción que insertarse en un mundo de negocios completamente nuevo, es decir, enfrentarse a una nueva cultura empresarial; con un enfoque al cliente y altamente competitiva donde existe un solo mercado, el mundo. Un nuevo mercado con clientes muy cultos y de bruscos cambios, donde aprender más rápido que la competencia es la única oportunidad de sobrevivir.

En este nuevo escenario mundial, donde surge una nueva era: "La Era del conocimiento", y el conocimiento se convierte en el recurso clave para la obtención de ventajas competitivas, se hace imprescindible para el país que nuestras empresas adopten este nuevo enfoque gerencial, que reconozca y utilice el valor más importante de las organizaciones: el recurso humano y el conocimiento que estos poseen y aportan a la organización, para penetrar el mercado internacional en condiciones de competitividad para poder, no sólo sobrevivir sino desarrollarse.

Una de las primeras evidencias de la aceptación y puesta en marcha de esta nueva concepción fueron las palabras pronunciadas por Carlos Lage Dávila el 17 de junio de 1996: "... Es nuestro deber potenciar los conocimientos y la inteligencia desarrollada por nuestro pueblo para que nuestro país sea actor y no espectador en esta nueva era digital" [10]. Posteriormente en la Resolución Económica del V Congreso del Partido Comunista de Cuba, se hizo la declaración de la voluntad política de aplicar estas técnicas con estos fines: "El empleo de técnicas modernas de dirección empresarial, adecuadas a nuestras características y basadas en las mejores y más avanzadas prácticas contemporáneas,

así como el amplio uso de todas las posibilidades de las tecnologías y servicios de información y las telecomunicaciones, deben constituir prioridad del país a los fines de garantizar la mayor eficiencia en la gestión y los procesos productivos" [11].

En este sentido, el CITMA se pronunció cuando la Dra. Rosa Elena Simeón Negrín afirmó que: "...Nuestro propósito es contribuir a la creación en Cuba de organizaciones inteligentes, que son aquellas capaces de recibir y procesar información, crear conocimiento a partir de la información procesada, y usar el conocimiento para la toma de decisiones de manera eficaz, con el propósito de cooperar de modo creativo al desarrollo del país". La ministra planteó que para lograrlo, se están desarrollando una serie de acciones que fomentan el clima apropiado para su introducción en las empresas y organizaciones que tengan condiciones para ello, a lo cual agregó que actualmente, existen en Cuba varios factores que propician la aplicación de las técnicas de gestión del conocimiento, en función del desarrollo social y económico en que el país está empeñado [11].

Sin embargo, y a pesar de las reales intenciones por parte de la más alta dirección del país para la implantación de la gestión del conocimiento en las organizaciones, aún no se ha logrado el empleo y generalización de este nuevo enfoque gerencial en las empresas cubanas. Esto de debe fundamentalmente, entre otras causas, a que debido a la novedad del tema aún se desconocen cuáles son los elementos, modelos y herramientas a tener en cuenta para garantizar una adecuada gestión del conocimiento, además, de no tener identificado la forma más conveniente de vincularlo con la gestión en las organizaciones para obtener resultados palpables y crecientes por su gestión.

Enfoque para lograr la gestión del conocimiento en organizaciones cubanas con vistas a la mejora de la calidad

En Cuba se ha observado en los últimos años un incremento paulatino hacia la tendencia de una cultura de calidad en las organizaciones cubanas, lo cual se manifiesta fundamentalmente a través de la implantación de los Sistemas de la Calidad, y en algunos casos de Sistemas de Gestión de la Calidad, según el modelo establecido por la ISO 9000, y más recientemente por la ISO 9000:2000. Esto ha permitido la mejora de la gestión empresarial en el país, y la aceptación y reconocimiento, a nivel internacional de determinados productos y servicios de organizaciones cubanas.

Sin embargo, aún queda mucho por hacer, se hace necesario generalizar la cultura de la calidad en las demás organizaciones del país, así como perfeccionar la gestión de la calidad en las empresas por el empleo de herramientas compatibles y que faciliten la gestión de la misma.

Teniendo en cuenta que en el país existe un creciente auge de la gestión de la calidad, incluso de la implantación y certificación de las normas ISO, y que existe un estrecho vínculo entre la gestión de la calidad y la gestión del conocimiento, al punto de ser la gestión del conocimiento un facilitador de la calidad en las organizaciones; se hace evidente que la forma más conveniente para obtener resultados palpables en las organizaciones cubanas por la gestión del conocimiento es, precisamente, gestionar de manera efectiva los elementos y herramientas del conocimiento, en función de lograr la mejora continua de la calidad de los procesos, servicios y productos de dichas organizaciones.

Para lograr una gestión efectiva del conocimiento en las organizaciones cubanas, en función de la mejora continua de la cali-

dad, su gestión debe formar parte de la estrategia global de la organización, y su implantación debe implicar un compromiso previo por parte de la dirección; se debe contar con el soporte tecnológico necesario que apoye y facilite el proceso de gestión, y establecer un cambio cultural favorable en la organización que permita un entorno colaborativo en el que los trabajadores se sientan motivados a compartir y difundir el conocimiento que poseen, en función de generar valor constante a la organización [5]. También se debe tener pleno conocimiento y dominio de la gestión de todos los elementos y herramientas propias para la gestión del conocimiento, centrando la atención en el Capital Relacional, Capital Estructural y Capital Humano de la organización, así como en las áreas de la organización involucradas en dicha gestión [8].

Por lo que a modo de conclusión, se señala que se hace necesario realizar una investigación profunda sobre los conceptos, elementos, modelos, herramientas que determinan y facilitan la gestión del conocimiento en la organización, así como profundizar en como este tipo de gestión empresarial puede facilitar la gestión y mejora continua de la calidad de los procesos, servicios y productos en las organizaciones cubanas.

Referencias Bibliográficas

- [1] Drucker, P.F: The Discipline of Innovation. Harvard Business Review, May/June, 1985.
- [2] Nonaka I, Takeuchi H, The knowledge creating Company: how Japanese companies create the dynamics of innovation, Oxford University Press, New York.1995.
- [3] Valdés L, CONOCIMIENTO ES FUTURO: Hacia la Sexta Generación de los Procesos de Calidad, Editorial Centro para la Calidad Total y la Competitividad de CONCAMIN, México, D.F., 1996.

22 Reseñas

- [4] Di Domenico A, De Bona GS, Activos intangibles e indicadores de capital intelectual, son posibles en las bibliotecas?. Universidad Nacional de Mar del Plata. Argentina. 2003.
- [5] Aja Quiroga, L. Gestión de información, gestión del conocimiento y gestión de la calidad en las organizaciones. Acimed, 10 (05) 2002.
- [6] Norma Internacional ISO 9001:2000. "Sistemas de Gestión de la Calidad. Requisitos".
- [7] Peña Vendrel, P. To know or not to be. Conocimiento: el oro gris de las organizaciones. Fundación Dintel, España, 2001.
- [8] Stewart TA, La nueva riqueza de las organizaciones: El capital intelectual, Granica, Barcelona, 1998.
- [9] Sedeño Prado, Y. La gestión del conocimiento, una nueva alternativa para el desarrollo de la economía latinoamericana. El caso de Cuba. Facultad de Ingeniería Informática, Universidad de Camagüey, Cuba. 2004. Disponible en Internet en el sitio:
<http://www.gestiopolis.com/recursos/documentos/fulldocs/ger/kmcuba.htm>
- [10] Bases para la introducción de la gestión del conocimiento en Cuba. CITMA. Mayo del 2002. Disponible en Internet en el sitio
<http://www.energia.inf.cu/GC-2003.pdf>
- [11] Entrevista a Rosa Elena Simeón Negrín, Ministra del CITMA "Cuba posee una verdadera riqueza de conocimientos", Nueva Empresa (Revista cubana), 2002.

ESTADO DEL ARTE Y CONSIDERACIONES SOBRE UN SISTEMA REGULADOR PARA GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Jesús Saíz Sánchez, Dr. Milo Oliver Blanco

Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, MINSAP

Resumen

Es una prioridad promover el mejoramiento continuo de la calidad de la atención médica y estomatológica, con la utilización de los beneficios de la ciencia y la técnica y el uso racional de los recursos disponibles, a lo cual contribuye de manera insustituible la utilización de las Guías de Práctica Clínica (GPC) que son un conjunto de recomendaciones sobre la atención sanitaria adecuada para problemas clínicos y estomatológicos específicos, basadas en la mejor evidencia científica.

Es una necesidad de la instrumentación en los sistemas nacionales de salud, un sistema regulador que sea rector de todos los procesos relacionados con las GPC, en concordancia con las misiones y tareas funcionales relacionadas con el control y la vigilancia sanitaria de los productos y servicios que pueden tener influencia sobre la salud humana.

En este trabajo se presentan las bases legales de un sistema regulador para la producción y aplicación de las Guías de Práctica Clínica y una síntesis de los elementos que integran el mismo, así como de los aspectos a tener en cuenta para la aplicación de estas recomendaciones, los cuales pueden ser definidos en un Programa Nacional Científico Técnico que corresponda al tema.

Palabras claves: sistema regulador, guías de práctica clínica.

Introducción

La permanente exigencia de la evidencia científica más actualizada y la necesidad de ser cada vez más eficientes en la calidad de la atención que se le brinda a la salud de la población, ha devenido en el diseño de nuevos modelos organizativos en los diferentes niveles de atención de salud, con la consecuente estandarización de los procesos asistenciales, los procedimientos y los indicadores de los servicios sanitarios, en busca de una mayor credibilidad,

confiabilidad y mejores resultados con los costos más bajos posibles.

Cuando las acciones médicas son regidas por directrices o recomendaciones, las mismas son regularizadas, facilitándose además el uso adecuado de los recursos y asegurándose la satisfacción de los que reciben el servicio por la alta calidad técnica de la prestación que se brinda, basada en los más altos estándares internacionales y avances científicos y tecnológicos, los que propician el impacto demostrable en los indicadores de salud y el logro de una mejor calidad de vida de la población.

Como elemento clave para la estandarización de la atención sanitaria en busca de la mejora continua de la calidad, se identifican internacionalmente en los países que exhiben hoy los mejores indicadores de salud y las más rigurosas certificaciones de calidad, las Guías de Práctica Clínica (GPC), que si bien son complementarias a otras estrategias de calidad, constituyen una herramienta eficaz en la promoción de una mejor y más eficiente práctica clínica, facilitando la toma oportuna de decisiones y la elección con criterios definidos de la mejor intervención.

El conocimiento de las bases legales y los elementos que integran el sistema regulador, así como los aspectos a tener en cuenta para la aplicación de una Guía de Práctica Clínica pueden y deben ser definidos como parte de un Programa Nacional Científico Técnico de Guías de Práctica Clínica y mejora de la calidad de la aten-

ción sanitaria y constituyen a su vez los objetivos de este trabajo.

Estado del arte

Los criterios de selección de las GPC, se basan de forma repetida y argumentada por aquellos que la practican en la prevalencia de la enfermedad, en la evidencia de variabilidad de la práctica clínica y en la mejora potencial de los resultados en salud. En todos los casos el desarrollo de las GPC involucra a un equipo multidisciplinario que representa varios puntos de vista de una situación particular, que trabajan con objetivos y métodos explícitamente definidos y por consiguiente en la búsqueda de buenos resultados en la recuperación y / o desarrollo de la salud de la población, cumpliendo con los siguientes principios básicos para lograr el mejoramiento de la calidad en la atención. Estos son:

- Priorizar al paciente.
- Mejorar continuamente todos los procesos.
- Implicar a los profesionales y otros trabajadores de la unidad.
- Utilizar la información de las tecnologías para apoyar la toma de decisiones.
- Racionalizar y optimizar el uso de los recursos.

En el marco de las experiencias internacionales y de la revisión bibliográfica llevada a cabo, se ha considerado la introducción y el desarrollo de las GPC como una herramienta de trabajo decisiva también para la mejora continua de la atención sanitaria en Cuba, con el uso racional de todos los recursos disponibles y el logro consecuente de una etapa superior para la Salud Pública Cubana.

Es por ello que el Ministerio de Salud Pública en Cuba, el cual se ha trazado dentro de sus objetivos estratégicos, el de identi-

ficar intervenciones, procedimientos y estándares de calidad adecuados para dar respuesta a las necesidades de atención de las enfermedades que ocasionan los problemas de salud prioritarios para la población.

En concordancia con ello, la Dirección de Ciencia y Técnica del MINSAP ha asumido hasta el momento el proceso de generar recomendaciones para la atención médica, acorde a las características del Sistema Nacional de Salud, sustentados en evidencias científicas sólidas en las especialidades con mayor repercusión sobre la salud y considerando el desarrollo alcanzado internacionalmente en el tema, así como haciendo disponible la información procedente del análisis riguroso y sistemático del pensamiento científico nacional más novedoso, proporcionando de esta forma a los profesionales del sector y la población en general la información mas objetiva y avanzada del desarrollo profesional en la actualidad con relación a los procedimientos clínicos y quirúrgicos.

De seguro la implementación de un Programa Nacional Científico Técnico de *Guías de Práctica Clínica y Mejora de la Calidad de la Atención Sanitaria*, debe constituirse como documento rector una herramienta eficaz de elección, tanto para los profesionales, como para los pacientes, con criterios definidos de la mejor intervención, en el momento de ser utilizada en la toma de decisiones clínicas. Un documento en el que se expongan un conjunto de recomendaciones sobre la atención sanitaria adecuada para problemas clínicos específicos.

Sistema Regulador

Sin lugar a dudas todo el éxito de este movimiento plasmado en un Programa Nacional requiere del elemento regulador que

garantice la credibilidad y confiabilidad, la seguridad y eficacia y por ende la calidad del proceso puesto en marcha.

Es por ello que acorde también a la revisión bibliográfica realizada sobre el tema en función de las realidades del desarrollo y objetivos supremos del Sistema Nacional de Salud cubano y de la propia morbi-mortalidad que caracteriza al país, se expone una concepción sobre las peculiaridades más determinantes del Sistema Regulador a implementar atendiendo a su base legal y organizativa.

Base legal

1. Ley 41 de Salud del 13 de Julio del 1983 y su Reglamento.
2. Acuerdo No. 2840 del Comité Ejecutivo del Consejo de Ministros del 28 de Noviembre de 1994.
3. Decreto Ley 182 del 1998 de Normalización y Calidad del Consejo de Estado.
4. Decreto Ley 183 del 1998 de Metrología del Consejo de Estado
5. Decreto Ley 147 del Consejo de Estado, de la reorganización de los Organismos de la Administración Central del Estado, del 21 de Abril del 1994.
6. Resolución Ministerial No.132, que crea el Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública.
7. Resolución Ministerial No.1 del 2004 sobre tareas específicas del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública.
8. Resolución Ministerial No. 17, del 18 de marzo del 1997 (Reorganización de las Unidades del MINSAP), en la que se incluye la Dirección de Ciencia y Técnica del MINSAP, como una de sus Direcciones.

Base organizativa

El Sistema Regulador debe integrar en el proceso de Elaboración, Aprobación, Implementación, Diseminación y Evaluación de las GPC, a especialistas e instituciones, con funciones muy específicas, dentro de los que se pueden señalar a la Dirección de Ciencia y Técnica del MINSAP, a los profesionales de las distintas especialidades médicas y estomatológicas para cada instancia y al frente de estos, los Grupos de las Especialidades creados y la Dirección de Estomatología del MINSAP con el apoyo de los Grupos de Expertos de los Programas de Ciencia e Innovación Tecnológica en la Salud y a las entidades de Ciencia e Innovación Tecnológica que pueden y deben participar también en la elaboración de las GPC afines.

En Cuba el establecimiento y control del cumplimiento del sistema regulador debe corresponder al Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública (BRPS).

Funciones del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública (BRPS) en relación con las GPC

Entre las funciones a cumplir por el BRPS en relación con las GPC se han identificado las siguientes:

- Establecer el Sistema Regulador de las GPC.
- Aprobar las GPC y orientar su implementación oficial en el SNS.
- Realizar el control de la Elaboración, Aprobación, Implementación, Diseminación y Evaluación de las GPC, mediante la Auditoría Médica Estatal de Calidad.

Estas funciones se detallan a continuación:

I. Establecer el Sistema Regulador de las GPC

El sistema debe permitir proponer, emitir, controlar, ejecutar y exigir según corres-

ponda, el cumplimiento de las políticas, normas, lineamientos y acciones de vigilancia sanitaria de los productos y servicios que pueden tener influencia sobre la salud humana.

Para cumplir esta función es de singular importancia garantizar los requisitos, propiedades y contenidos que deben caracterizar una GPC.

A) Requisitos que debe cumplir una buena Guía de Práctica Clínica

- Multidisciplinaria: en algún momento de su elaboración deberán participar todos los miembros que puedan estar implicados en el tema objeto de la Guía; díjase: (Médicos de la Atención Primaria de Salud y de la Especializada, Enfermería, otros trabajadores sanitarios o no sanitarios, pacientes, organizaciones sanitarias, entre otras).
- Clara: Debe utilizar un lenguaje claro, definir los términos de modo preciso y utilizar una presentación lógica y fácil de seguir.
- Reproducible: Si se siguiesen todos los pasos indicados en la elaboración de la Guía, se realiza la misma búsqueda bibliográfica y en las circunstancias clínicas referidas, los resultados de las recomendaciones serían las mismas y la aplicación similar.
- Flexible: Tanto si la Guía es de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento o rehabilitación, deben quedar reflejadas todas las alternativas de manejos razonables y posibles.
- Aplicable: Las recomendaciones propuestas deben poder llevarse a la práctica en cualquier lugar o circunstancia clínica, adaptándolas a estas.
- Válida: Las recomendaciones propuestas son fruto de una revisión bibliográfica rigurosa.

- Actualizada: Aportando las últimas novedades sobre ese tema.

B) Propiedades que deben tener las GPC

- Deben definir preguntas prácticas e identificar, de manera explícita, todas sus alternativas de decisión y resultados.
- Deben identificar, valorar y resumir, de forma explícita y del modo más pertinente para los responsables de la toma de decisiones, las mejores evidencias disponibles sobre los distintos problemas a resolver.
- Deben identificar los momentos en los que deben integrarse estas evidencias válidas con la maestría clínica individual al decidir sobre una línea de actuación.

C) Contenidos de una GPC

- Título: Definir aquí como se denomina la GPC.
- Equipo Técnico: ¿Quién la elaboró?; reflejándose individualmente los nombres, dos apellidos, especialidad, categoría docente, categoría de investigador si la posee, si es miembro de Grupo Nacional o Provincial, si ostenta otro cargo y la institución donde labora.
- Fecha de publicación.
- Introducción: Aquí se expresa la información preliminar acerca del tema que aborda la GPC, pudiéndose definir la misma y las consideraciones breves sobre la problemática existente acerca del tema que se aborda.
- Antecedentes y justificación: En este acápite se deben incluir los aspectos que con anterioridad se han manejado del tema y los que justifican la Elaboración de esta Guía, incluyendo fundamentos epidemiológicos, clínicos, quirúrgicos, de laboratorio y otros que se consideren, así como sobre los escenarios, tablas y gráficas de resultados y condiciones específicas, pudiéndose incluir también

elementos específicos de discusión y complicaciones.

- Objetivo general y específicos de la Guía: aquí se señala lo que se quiere alcanzar con la aplicación de la GPC de que se trate.
- Recomendaciones: Este es el elemento central de la GPC y debe incluir de forma breve todos los aspectos relacionados con el tema que sirvan de recomendaciones para las indicaciones o las conductas terapéuticas o no terapéuticas, tanto médicas, como estomatológicas. En este acápite se puede incluir contraindicaciones y se pueden definir los algoritmos correspondientes de las indicaciones o conductas médicas y estomatológicas si se considera necesario.
- Bibliografía. En este acápite se debe referir toda la bibliografía revisada y que se tuvo en cuenta para hacer la GPC.
- Anexos: Pueden añadirse si se consideran necesarios.

II. Aprobar las GPC y orientar su implementación oficial en el SNS

Este es el aspecto decisivo para la garantía de una correcta GPC, su cumplimiento hace necesario ejercer un eficiente control sobre el desarrollo del Programa Nacional Científico Técnico de **Guías de Práctica Clínica y Mejora de la Calidad de la Atención Sanitaria**, que debe regir el proceso de las GPC en el país.

Es por ello que el BRPS después de haber recibido, examinado y corroborado la documentación y el curso del proceso que da lugar a la versión de la GPC propuesta procede a su aprobación, previa consulta con el Comité de Expertos para la Calidad de los Servicios de Salud y envía posteriormente al Ministro de Salud Pública, Viceministros, y Directores Provinciales de Salud, la Resolución que pone en vigor el uso de la Guía aprobada.

III. Realizar el control de la Elaboración, Aprobación, Implementación, Disseminación y Evaluación de las GPC, mediante la Auditoria Médica Estatal de Calidad

Este control se basará en la planificación y materialización de las Auditorias Médicas Estatales de Calidad para evaluar el cumplimiento de los requisitos establecidos en los Procedimientos definidos en el Sistema Regulador de las GPC para la Elaboración, Aprobación, Disseminación, Implementación y Evaluación de las GPC y de esta forma realizar las acciones de vigilancia sanitaria de los servicios que pueden tener influencia sobre la salud humana.

Para evaluar la calidad en la Elaboración de una GPC, se recomienda que ésta se someta a una serie de criterios de Validación y se debe utilizar un cuestionario, el llamado AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation), que es la Valoración de las Directrices de Investigación y Evaluación, desarrollado mediante proyecto colaborativo financiado por la Unión Europea, entre todos los instrumentos de evaluación de GPC, es el único que considera todos los atributos que tendría que cumplir una GPC.

El AGREE tiene 23 ITEMS que se integran en 6 dimensiones las cuales son:

- Alcance y objetivo (ítems 1-3), se refiere al propósito general de la GPC, a las preguntas clínicas específicas y a la población concreta de pacientes.
- Participación de los implicados (ítems 4-7), se refiere al grado en que la GPC representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.
- Rigor en la Elaboración (ítems 8-14), hace referencia al proceso utilizado para obtener y sintetizar la evidencia científica, métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

- Claridad y presentación (ítems 15-18), se ocupa del lenguaje y formato de la GPC.
- Aplicabilidad (ítems 19-21), hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la GPC en aspectos organizativos, de comportamiento y de independencia.
- Independencia Editorial (ítems 22-23), tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de interés por parte del equipo de elaboración de la GPC.
- Cada ítem es una afirmación donde el evaluador tiene que decidir, en una escala de 1 a 4 (Escala de Likert), si está poco o muy de acuerdo. El cuestionario tendría que ser respondido por cuatro evaluadores y obtener una media de las puntuaciones.

AGREE no permite obtener una puntuación global, las dimensiones son necesariamente independientes.

AGREE es un instrumento para seleccionar una GPC a utilizar en la práctica clínica, o bien para elaborar una (dado que el primer paso es buscar si ya se han publicado otras GPC con el mismo objetivo que el de la que se pretende elaborar). También se puede utilizar para hacer una revisión externa o validación de una GPC elaborada por un Equipo Técnico.

Consideraciones finales sobre la implementación del Sistema Regulator para las Guías de Práctica Clínica (GPC) en Cuba

I. Finalidad

En la prestación de los servicios de salud, las acciones y los procedimientos médicos y estomatológicos determinan la calidad del proceso de atención médica y de salud y el impacto de estos procedimientos se refleja en el estado de salud de la población, lo que se denota al evaluar constantemente su eficacia, eficiencia y efectividad.

Ello fundamenta, el menester de incorporar, a las acciones y los procedimientos médicos y estomatológicos, los criterios de una medición basada en la evidencia científica y la experiencia personal del profesional de la salud que permita ponderar en su justa medida la variabilidad de criterios para el diagnóstico y el tratamiento de una persona en las condiciones concretas del Sistema Nacional de Salud, donde la salud es un derecho del pueblo y un deber del Estado que no escatima recursos para ello y donde además la excelencia de los servicios de salud debe estar basada en evidencias de calidad que garanticen a su vez que esa excelencia constituya el objetivo supremo del Sistema Nacional de Salud.

II. Objetivo supremo

Fundamentar y recomendar técnicamente las decisiones de selección, desarrollo, incorporación, aprobación y difusión de las GPC en el Sistema Nacional de Salud, basadas en la mejor evidencia disponible.

III. Compromiso

La Elaboración, Aprobación, Diseminación, Implementación y Evaluación de las GPC, implica compromiso político, rigor metodológico, rigor científico, consenso social y proceso de negociación administrativo, con los actores involucrados en su generación, aplicación y evaluación.

IV. Definiciones más importantes a tener en cuenta de manera uniforme

- a. Calidad: Grado en el que un conjunto de características inherentes cumple los requisitos.
- b. Estandarización: Establecimiento de los procedimientos que determinan los patrones de desempeño de los componentes de la organización.
- c. Guías de Práctica Clínica: Recomendaciones desarrolladas sistemáticamente acerca de un problema clínico específico.

co para asistir tanto al personal de la salud como a los pacientes en el proceso de toma de decisiones para una apropiada y oportuna atención a la salud. Medicina Basada en Evidencias. Es el uso concienzudo, juicioso y explícito de la mejor evidencia disponible en la realización de decisiones acerca de la atención en forma individual de los pacientes.

V. Centros donde se puede encontrar gran cantidad de información sobre las GPC

Centros productores y evaluadores

- Health Services Technology Assessment Text (HSTAT) (USA). Centro que permite el acceso gratuito al texto completo de un gran número de documentos: GPC, guías de referencia rápida para clínicos, informes de evidencia financiados por Agencia for Healthcare Research and Quality (AHCPR) e informes de evaluación de tecnologías del National Institute of Health, entre otros.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia. Contiene las GPC más completas desde el punto de vista metodológico, ya que elaboran exclusivamente a partir de revisiones sistemáticas de la literatura. Elaboradas en Escocia por colegios médicos, representantes sanitarios, organizaciones de pacientes y autoridades sanitarias. Para asegurar la continuidad y validez cada recomendación se actualiza periódicamente.
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), Nueva Zelandia. Del ámbito de Laboratorio Clínico: National Academy of Clinical Biochemistry, perteneciente a la American Association for Clinical Chemistry (AACC), prepara GPC de gran calidad metodológica. Aporta guías basadas en la evidencia y basadas en el

consenso, elaboradas en Nueva Zelandia. Algunas de ellas sólo existen en formato impreso.

Centros de almacenamiento y búsqueda "Clearinghouses"

- National Guidelines Clearinghouse (NGC), USA. Una gran herramienta para buscaren Internet GPC. La NGC localiza, evalúa y difunde GPC. Contiene más de 1000 guías y documentos relacionados provenientes de diversas partes del mundo y avaladas por la Agency for Healthcare Policy and Research (AHCPR). Se accede a las guías completas o sus versiones simplificadas. Tiene la ventaja de poder comparar las guías seleccionadas y rechazar las que no se ajusten a nuestras necesidades.
- CMA (Canadian Medical Association), Infobase de Canadá. Permite el acceso a casi 2000 guías (la mitad a texto completo), avaladas por organizaciones sanitarias, sociedades, profesionales, agencias gubernamentales o paneles de expertos. Presenta guías realizadas por diferentes organizaciones profesionales, agencias del gobierno y paneles de expertos en Canadá. Se considera junto con NCG la base de datos más importante de GPC, tanto por la cantidad como por la calidad. Contiene varios documentos de producción propia sobre aspectos metodológicos de las Guías.
- Primary Care Clinical Practice Guideline. GPC en términos de aplicabilidad en la atención primaria de salud.
- Otros enlaces de interés
- Tripdatabase. Institute for Clinical Systems improvement, Seek.
- Guías de Práctica Clínica seleccionadas por las comisiones de la SEQC (Sociedad española de Bioquímica Clínica y patología molecular.)

- “Digest sources”, sitios que “filtran” e identifican la información sanitaria de calidad. Entre ellas es especialmente interesante TRIPdatabase que ayuda a localizar documentos elaborados con metodología MBE publicados en revistas médicas, GPC y libros. El acceso a estos documentos depende de la publicación original, algunas de las cuales no son gratuitas. Dentro de los “digest sources” existen otras páginas de buena calidad, que editan revisiones con criterios de MBE de artículos que responden a una pregunta clínica concreta.
- MEDLINE. Esta búsqueda es más difícil, ya que se pueden encontrar a partir de palabras clave o MESH como “guidelines”, “Consensus”, “Practice guidelines” o “Consensus development conference”. El resultado proporciona algunos artículos que no se adaptan a la definición de guías y pueden faltar otras por no estar indexadas.

Bibliografía

- [1] Panerai RB, Mohr JP, Evaluación de Tecnologías en Salud, Metodologías para países en desarrollo, OPS, 1990.
- [2] 2. Guías de Práctica Clínica e informes de Evaluación, Ministerio de Sanidad y Consumo de España, Madrid, 1994.
- [3] Hayward RSA, Wilson MC, Tunis SR et al Medicine and Evidence Working Group. User's guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? JAMA 1995, 274: 570-574.
- [4] Thomson R, Lavender M, Madhok R. Fortnightly review: how to ensure that guidelines are effective. Br Med J 1995, 311: 237-242.
- [5] Jovell AJ, Navarro Rubio MD, Aymerich M, Serra PM, Metodología de diseño y elaboración de Guías de Práctica Clínica en Atención Primaria, Informatiu – AATRM, 1997, 20, 259-266
- [6] Viera VB y colaboradores, Evaluación de Guías de Buenas Prácticas Clínicas para el diagnóstico y tratamiento del infarto miocárdico agudo, Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba, 1997.
- [7] Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina Basada en la Evidencia. Cómo ejercer y enseñar la MBE. Churchill Livingstone, Madrid, 1997.
- [8] Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines. Br Heart J 1998, 317: 427-428.
- [9] Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Ratten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. Br Heart J 1998, 317: 858-861.
- [10] Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist AN. The legal implications of medical guidelines-a Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1999, 20: 1152-1157.
- [11] Sniderman AD. Clinical trials, consensus conferences, and clinical practice. Lancet 1999, 354: 327-330.
- [12] Bassand JP, Ryden L. Guidelines: making the headlines or confined to the sidelines? Eur Heart J 1999, 20: 1149-1151.
- [13] Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. Br Heart J 1999, 318: 527-530.
- [14] Hurwitz B. Legal and political considerations of clinical practice guidelines. Br Heart J 1999, 318: 661-664.
- [15] Haycox A, Bagust A, Walley T. Clinical guidelines-the hidden costs. Br Med J 1999, 318: 391-393.
- [16] Williams JG. Guidelines for clinical guidelines should distinguish between national and local production. Br Med J 1999, 318: 942.
- [17] Sistema de Gestión de la Calidad, fundamentos y vocabulario, ISO 9000-2000, Norma Cubana, 1ra edición, junio 2001.
- [18] Vidal J, Borrás JM., Pons JMV, Las Guías de Práctica Clínica en Cáncer – Oncoguías, (1ra de 4 partes), Informatiu – AATRM, 2003, 31: 5-7
- [19] Aymerich M., Parada A., Conceptos y Métodos en Evaluación, Guías de Práctica Clínica., Informatiu – AATRM, 2003, 29: 18-19.
- [20] Gonzalez- Juanatey y colaboradores, actualización de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial, Revista española de Cardiología, 2003, 56: 487-497.
- [21] Vidal J, Borrás JM., Pons JMV, Las Guías de Práctica Clínica en Cáncer – Oncoguías, (3ra de 4 partes), Informatiu – AATRM, 2003, 30: 6-8
- [22] de Solá Morales O, Evaluación de la evidencia científica del uso de la proteína c. activada recombinante en la sepsis grave, Informatiu AATRM – 2004, 33: 10-12.

- [23] Tebe C, Conceptos y Métodos de Evaluación, Informatiu AATRM – 2004, 33: 18 –19.
- [24] Joan Vidal, Joseph M. Borrás, Joan M. V. Pons, Las Guías de Práctica Clínica en Cáncer – Oncoguías, Informatiu – AATRM, 2004, 32: 8 –9.
- [25] Teixidó M, San Emeterio M y Lluçat L, Guía de Práctica Clínica (GPC) para la atención al paciente con esquizofrenia; una herramienta para la mejora de la calidad, Informatiu AATRM – 2004, 32: 10-12.
- [26] Aymerich Sánchez E., Evaluación de Guías de Práctica Clínica, Informatiu AATRM- 2004, 32: 19 –20.
- [27] Estrada María D., Serra Sutton V Rajmill, Visión General de la implementación de Prácticas basadas en la evidencia científica en una amplia representación de los centros colaboradores de la OMS, Informatiu AATRM, 2004, 33: 15-17.
- [28] División de Planificación y presupuesto, instructivo – requisitos básicos para la elaboración de Guías Clínicas y Protocolos del Ministerio de Salud, Ministerio de Salud Chile, 2004.
- [29] Burgers J.S., International Assessment of the Quality of Clinical Practice Guidelines in Oncology Using the Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument, Journal of Clinical Oncology, 2004, Vol. 22, No 10.
- [30] Castiñeira PC, Costa RC, Lovad GA, Lectura Crítica de una Guía de Práctica Clínica, Fistera.com, Atención Primaria en la red, Feb 2005.
- [31] AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care. 2003;12:18-23.
- [32] Dirección General de las Personas, Norma Técnica para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica, Ministerio de Salud Perú, 2005.
- [33] Guías de Práctica Clínica, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Abril- 2005.
- [34] Saiz, J. La calidad de la rehabilitación como proceso de equipo. Artículos de Familia. Rehabilitación del Daño Cerebral para el Manual de Normas de Conducta para la Familia de la OMS. Boletín 12 Primer semestre 2005.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS ELECTRÓNICAS: ALGUNAS CONSIDERACIONES ÉTICAS EN TORNO A SU SURGIMIENTO Y DESARROLLO

MSc. Ricardo Castro Armas

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), Centro de Información Farmacéutica (CINFA)

Resumen

Se presenta un análisis de las publicaciones científicas electrónicas como resultado del desarrollo alcanzado por las nuevas tecnologías de la información y la comunicación. Se relacionan y analizan las causas que originan y potencian el surgimiento de esta nueva forma de comunicación científica, sus características, formatos más utilizados, así como algunos problemas éticos que se señalan a las publicaciones electrónicas por parte de la comunidad científica internacional, los cuales pueden estar presentes en publicaciones de diversas áreas del conocimiento, entre ellas la biomédica y salud en general.

Palabras claves: Publicaciones Científicas Electrónicas, Infoética.

Introducción

Durante muchos años el papel fue el soporte más conveniente para el hombre en aras de conservar y diseminar la información y los conocimientos acumulados por la humanidad de siglo en siglo. Sin embargo, este medio tiene también sus limitaciones: la información en él contenida es estática, usualmente difícil de actualizar, de compartir, de codificar y decodificar, entre otras [1, 2].

Con el arribo de la llamada "era de la informática", los medios electrónicos han llegado a ocupar un lugar imprescindible en la comunicación de la ciencia.

Al principio las computadoras se utilizaron para la preparación y edición de publicaciones secundarias: Índices y Servicios de Resúmenes (*Index* y *Abstract*). A partir de la década del sesenta se desarrollaron los

programas para hacer factible la recuperación de la información en línea a través de la consulta de las bases de datos, principalmente bibliográficas. En la segunda mitad de los ochentas el disco compacto tuvo gran repercusión al permitir el acceso a las bases de datos en forma local [3]. De las obras bibliográficas y referenciales automatizadas para consulta en línea local y/o remota, se pasó en los primeros años de los noventas a la edición de publicaciones en texto completo disponibles en discos flexibles, cintas, CD-ROM, etc. para consulta en línea local, en red y remota aprovechando los canales de telecomunicación como Internet, que es la red de redes de comunicación más grande del mundo.

Los avances en los campos de las telecomunicaciones, la informática y la computación -de los cuales la consecuencia más espectacular ha sido el desarrollo de Internet y el Word Wide Web (WWW)- han transformado radicalmente los tradicionales canales de producción, diseminación y acceso a la información. La generalización del uso de la red Internet posibilita y consolida una nueva forma de comunicación científica: las revistas electrónicas. Estas son ya una realidad que va madurando y a medida que pasa el tiempo se observa que se están originando cambios muy importantes en la edición y difusión de las revistas científicas por medio de esta red. Cómo evolucionará el fenómeno y su generalización en coexistencia con el formato tradi-

cional dependerá del papel que quieran o tengan que asumir los diferentes agentes que intervienen en el proceso de comunicación. Las revistas, independientemente del soporte, son unidades formadas por conjuntos de artículos. Hasta hace unos años, estos artículos se han venido publicando en formato impreso porque ésta era la manera más rápida de difundir las nuevas ideas y hallazgos, sin embargo, en la actualidad la publicación electrónica a través de Internet ofrece un acceso mundial tan pronto el artículo es aceptado, con menos limitación de tamaño en comparación con las revistas en papel, existiendo la posibilidad de agregar multimedia e interactividad. Además es posible relacionar el artículo con otros existentes o sitios relevantes, y se puede encontrar con mayor facilidad los temas de interés a través de motores de búsqueda propios de la publicación. La publicación electrónica de las revistas tiene unas posibilidades asombrosas: el uso de elementos multimedia transforma por completo el concepto estático de las publicaciones tradicionales en papel. Con independencia de la forma que adopte la publicación, ésta debe ser esencialmente permanente, estar a la disposición de la comunidad científica sin restricciones y ser asequible a los servicios de recuperación y disseminación de información.

Adicionalmente, el uso de la información electrónica es atractivo debido a que ésta puede ser fácilmente compartida, diseminada, actualizada, buscada y recuperada.

Motivados por estas ventajas potenciales, editores, autores y usuarios se han inclinado por las publicaciones electrónicas* co-

mo una nueva forma de presentación y consumo de información, forma ésta que cada día toma mayor terreno tanto en el ámbito científico como comercial.

El desarrollo alcanzado por las nuevas tecnologías de la información y la comunicación (TIC), sobre todo las redes a diferentes niveles, y la existencia de una red global de comunicación, lo que unido al encarecimiento del papel en sus diferentes variantes y a los cada vez más sofisticados (y costosos) equipos de impresión, han propiciado la materialización de esta nueva forma de publicación de la información, poniendo en el orden del día la ya bastante debatida controversia entre las publicaciones tradicionales y las electrónicas.

Ahora bien, ¿cuál es el mayor incentivo que convierte a las publicaciones electrónicas en una forma de distribución de información?

Este incentivo se puede resumir, en un primer momento, en: la rapidez, la accesibilidad, el bajo costo y las ventajas económicas, y, después, el uso e integración en una sola pieza de materiales multimedia como gráficos, video y audio.

La idea de incluir revistas en Internet era, en un principio, darle publicidad u ofertar la versión impresa "real", pero las posibilidades tecnológicas fueron transformando esta idea inicial a tal punto que hoy la red de redes se ha convertido en un espacio ideal para la concepción, disposición y acceso a publicaciones electrónicas; todo ello unido a las crecientes preocupaciones y discusiones que este tema suscita en la comunidad científica internacional.

* Aunque el término de publicación electrónica, en su sentido más amplio, también puede referirse a la conversión a formato digital del texto completo de

libros y otros materiales publicadas en el ciberespacio, en el presente trabajo se consideran solamente las revistas científicas.

Hasta la fecha, han sido varios los eventos que se han convertido en marco propicio para el análisis de aspectos y conductas cuestionables en relación con la creación y disponibilidad de publicaciones electrónicas en Internet.

Un ejemplo de ello lo constituye la *10ª Conferencia Internacional de Editores Científicos*, realizada en Río de Janeiro entre el 27 y 30 de agosto del 2000, donde se discutió ampliamente sobre los procesos, métodos e instrumentos de la publicación científica, llegándose al consenso de que "los grandes problemas que se plantea hoy la comunicación científica son: visibilidad, accesibilidad y disponibilidad" [4].

Según resultados de estudios realizados – mostrados en esta Conferencia –, en los últimos años se ha percibido "un creciente interés por las publicaciones electrónicas", debido a que "estas evidentemente facilitan la globalización y la accesibilidad de la comunicación científica"; y aunque "el público comienza a tener acceso a publicaciones científicas electrónicas con los beneficios y riesgos que esto implica, el tema ético pasa a estar en primer lugar y es objeto de preocupación de los editores" [4].

Algunos aspectos referidos al tema ético en las publicaciones científicas, que cada vez se reflejan con más y disímiles conductas por parte de editores y autores, fundamentalmente, que son criticados con mucha fuerza por la comunidad científica internacional, constituyen el objeto de análisis del presente trabajo.

Desarrollo

Caracterización de las publicaciones electrónicas

La publicación electrónica se ha definido de muchas maneras, pero la esencia de estas se puede resumir en que es aquella que "cubre un amplio espectro de medios,

formatos y métodos para la creación y distribución de trabajos. El elemento común es que la publicación existe en un fichero de computadora, el cual puede leerse y distribuirse sin necesidad de publicarse en el sentido convencional de copias en papel". Según Barker, "es una publicación virtual, donde las palabras y las imágenes no tienen una forma física reconocible hasta que llegan al lector, quien puede leerla y visualizarla en una variedad de formas de acuerdo con sus necesidades, incluyendo la impresión en papel" [1].

En relación con su concepción, las publicaciones electrónicas generalmente se presentan de 2 formas [2, 5].

- *Edición de forma simultánea (impresa y electrónica)*. En este caso la revista que se incorpora a la red es un duplicado de aquella que se lanza al mercado en formato impreso; de modo que la revista existe en dos versiones: la digital y la impresa. Esta fórmula puede tener diversas variantes dependiendo de su finalidad. Por ejemplo, los suscriptores de la revista pueden recibir con antelación la edición electrónica y posteriormente la edición impresa. Con esta variante el usuario (generalmente el subscriptor) puede disponer antes de la información contenida en la publicación, y posteriormente, recibir su ejemplar impreso. Otra modalidad, dentro de esta fórmula, es ofrecer a los suscriptores uno de los dos formatos posibles de la revista, siendo en algunos casos menor el precio de la versión electrónica que el de la impresa.
- *Edición digital pura*. Este es el caso de la revista que no tiene versión impresa, ya que se concibe expresamente para su distribución a través de las redes de comunicación y puede materializarse mediante la versión *on-line* o en *CD-ROM* de la revista.

Como bien expresa la definición citada, las publicaciones electrónicas pueden diferenciarse por el formato en que han sido creadas y los medios que la soportan, entre otros aspectos; o sea, se puede crear una publicación electrónica, por ejemplo, en formato ASCII (sólo texto), en lenguaje HTML (página Web) o en formato de documento portable (PDF).

En cuanto al medio, pueden ser distribuidas por redes de computadoras -a través del WWW, el correo electrónico u otro servicio de Internet- o mediante los CD-ROM. De modo que teniendo en cuenta la diversidad de formatos y medios, así de peculiares serán las características de las publicaciones.

Las publicaciones en formato ASCII, aunque son muy fáciles de crear, no requieren «browser» o programas visualizadores específicos y pueden distribuirse fácilmente por correo electrónico. Como limitaciones presentan que no es posible insertarle gráficos o imágenes, además de que requieren una consulta lineal y su interfase con el lector no es atractiva. Este formato es utilizado por algunas publicaciones electrónicas biomédicas, tal es el caso del *Emerging Infectious Diseases*.

Las publicaciones electrónicas en formato PDF son, esencialmente, documentos formateados con fuentes y gráficos ordenados en disposiciones (*layouts*) específicos, los cuales se visualizan de la misma forma con independencia del *software* en que se crearon y de la computadora en que se están visualizando [6]. Para su creación y visualización se requieren programas especiales (*Adobe Acrobat, Common Ground, Envoy*). Sin embargo, es posible crear la publicación en un editor de textos, como *Page Maker* y exportarlo a este formato. Como estos formatos guardan la apariencia original de la publicación, su

consulta es más atractiva, es posible visualizar los gráficos u otras imágenes, además de que tienen algunos mecanismos para trasladarse por las páginas como si se hojeara una revista. Actualmente existen varias publicaciones seriadas que se publican en este formato, como es el caso de *Journal of Biological Chemistry*.

El formato con mayores potencialidades es el WWW. No cabe dudas de las potencialidades del formato HTML (*HiperText Markup Language*) en cuanto a la agradable interfase con el usuario, la posibilidad de incluir imágenes fijas y en movimiento, sonidos y otros elementos multimedia y, sobre todo, la característica de hipertexto que permite la navegación por las páginas del documento, o por otros documentos relacionados. Un ejemplo de publicación que utiliza este tipo de formato es la *British Medical Journal*.

Por su parte el formato CD-ROM es muy utilizado para compilar el contenido de revistas publicadas con anterioridad o simultáneamente en formatos tradicionales de números y volúmenes. Su amplia capacidad de almacenamiento permite agrupar generalmente todos los números correspondientes a tres o cuatro años de una publicación. Estos discos no se editan con la misma frecuencia que los números individuales de las revistas, sino con ciertos intervalos, por ejemplo, trimestral o anualmente. Una de las principales editoriales en ciencias de la salud que tiene este tipo de sistema es la *American Society for Microbiology*. Sus revistas se publican en ambos formatos y las suscripciones permiten optar por la versión en papel o en CD-ROM.

La publicación en *CD-ROM* y la publicación *on-line* tienen diferencias entre sí que no es sólo cuestión de medio: servidores vs. discos ópticos. La información en el

CD-ROM es más estática, mientras que las páginas *on-line* pueden cambiar diariamente. Sin embargo, los títulos en *CD-ROM* son más tangibles para el consumidor que una revista “remota” y por eso son productos muy comercializables; además de que los lectores de *CD-ROM* pueden visualizar la información en la pantalla de la computadora con mayor rapidez que realizando una conexión a Internet.

Ventajas y desventajas de las publicaciones electrónicas

Realmente es fuerte la polémica en la comunidad científica en torno a las publicaciones electrónicas, y en ella intervienen editores, autores y usuarios de la información.

¿Cuáles son las ventajas concretas para los autores y editores que se atribuyen a las publicaciones electrónicas con respecto a las publicaciones tradicionales, y cuáles sus desventajas?

Ventajas para los autores y editores

- La oportunidad y rapidez en la difusión y distribución de la información, permitiendo poner un trabajo a disposición de los suscriptores tan pronto como éste haya sido aceptado en su forma final, ya que las revistas electrónicas no sufren las restricciones que impone a la extensión de los trabajos el costo del proceso total de impresión en papel y distribución; además de que los autores tienen la posibilidad de publicar trabajos que contienen todo lo que desean decir.
- La posibilidad de Inclusión de información tridimensional, sonido y video, y la factibilidad en su manipulación.
- Puede circular en todos los países apenas ha salido la edición y pueden alcanzarse mercados a los que de otra forma no se tendría acceso.

- La interactividad es otra gran ventaja, ya que los editores pueden retroalimentarse de los criterios de los lectores con gran rapidez. Las críticas pueden unirse al artículo, pues el espacio no es problema. Al reflejarse los datos de autores y editores en la publicación, la comunicación de los usuarios de la información es directa e inmediata con estos [7].

Desventajas para los autores

- No existe una reglamentación para la disposición de publicaciones electrónicas en la red, careciéndose de un código de ética, además de la proliferación de la información.
- Las revistas electrónicas son menos «visibles» para los lectores que las publicaciones impresas; es decir, a menos que el usuario esté dispuesto a leer el documento en la pantalla del monitor, el trabajo tiene que ser impreso o hay que pedir una copia impresa. En cambio, las revistas en papel se envían por correo y llegan al escritorio del suscriptor o a la biblioteca.
- Para encontrar una publicación electrónica en la Web es necesario conocer de antemano su localización exacta, de lo contrario es muy probable que el usuario no encuentre el título que busca y mucho menos otro que aún le sea desconocido.

Ahora bien, ¿cuáles son las ventajas y desventajas para la comunidad de usuarios?

Ventajas para los usuarios

- En el caso de las publicaciones en WWW, obviamente una de las mayores ventajas es la posibilidad de acceder a información en formato hipermedia, que transforma por completo el concepto estático de las publicaciones tradicionales en papel, y navegar interactivamente por el documento u otros materiales relacionados enlazados con éste.

- Las publicaciones electrónicas pueden estar accesibles más rápidamente a los lectores, por lo que la información tendrá mayor actualidad y oportunidad.
- Pueden ser compartidas por muchos lectores a la vez y pueden distribuirse por ellos mismos (en disquetes o por correo electrónico) a otros colegas o usuarios interesados.
- El usuario no está obligado a consultar (pagando o no) la revista completa - como ocurre con las publicaciones impresas-, pues puede consultar en línea o recibir por correo electrónico sólo los artículos que le interesan.

Desventajas para los usuarios

El equipo para su lectura es imprescindible. También se discute la problemática de tener que leer la información en la pantalla de la computadora, la disposición de pagar por acceder a estas páginas virtuales y la disponibilidad por parte de los usuarios de los recursos imprescindibles para leer estas publicaciones electrónicas.

Algunos aspectos éticos en torno a las publicaciones electrónicas

El nivel alcanzado por las nuevas TIC, al tiempo que ha permitido un desarrollo vertiginoso de las publicaciones electrónicas, ha traído aparejado un comportamiento de determinadas conductas antiéticas que son fuertemente criticadas por la comunidad científica internacional.

Estos comportamientos no dejan de hacer visible el terreno ganado por las publicaciones electrónicas como nueva forma de presentación de la información sustentada en las posibilidades que ofrecen las redes de computadoras de alcance global, pero su conocimiento y análisis por parte de diversas comunidades científicas es tema obligado y de primera importancia, encon-

trando fuertes críticas en los más disímiles escenarios internacionales.

A continuación se consideran algunas de las conductas antiéticas que se manifiestan en el proceso de concepción y disposición de publicaciones electrónicas en la red de redes.

Estructuración del contenido

El surgimiento y desarrollo de las publicaciones electrónicas si bien se expresa en un nuevo medio de soportar los resultados de las investigaciones (el formato digital), no trae aparejado una nueva manera de estructurar (forma y contenido) y de arbitrar los trabajos científicos, de modo que la tradición establecida en este sentido se mantiene.

Las revistas científicas electrónicas, al igual que las tradicionales, contienen artículos sobre determinada rama de la ciencia siguiendo una estructura establecida por la comunidad científica internacional para la exposición de los resultados, su justificación y la discusión de su validez y trascendencia. Actualmente, los artículos científicos se dividen en varias partes y cada una de ellas tiene una misión informativa diferente[†].

Quedando planteado que no hay diferencia alguna en cuanto a la estructuración del contenido para publicaciones electrónicas y tradicionales, este se convierte en un aspecto fuerte a analizar a la hora de medir la validez de un trabajo científico publicado en una revista electrónica, tomando en

[†] La estructura más generalizada es la que recoge como partes o secciones de un artículo científico los siguientes: Título, Autores, Resumen, Palabras claves, Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión de los Resultados, Agradecimientos y Referencias Bibliográficas.

cuenta que la omisión de algunos de estos aspectos puede invalidar la credibilidad del método científico, del procesamiento realizado y, por tanto, de los resultados planteados.

Ausencia o mal desempeño del arbitraje

En un artículo clásico sobre cómo evaluar la literatura científica, Harriet Zackerman y Robert Merton [8] llaman la atención sobre la génesis del proceso de evaluación de la ciencia desde el mismo surgimiento de las primeras revistas científicas. Con estas revistas, surge el embrión del sistema de evaluación de la producción científica por los miembros de la comunidad, identificado como *peer review* o *referee system*, también conocido como sistema de arbitraje o de revisión por pares. El objetivo de este sistema de arbitraje consiste en "vincular el uso sistemático de árbitros para asesorar la aceptación de los manuscritos que aspiran ser publicados". Este sistema no surge de forma pronta y acabada. Como parte institucional integrante de la ciencia, ha ido evolucionando como respuesta a los "problemas concretos" con que se enfrentan los científicos en el proceso de desarrollo de la investigación y "como subproducto de la emergente organización social de los científicos" [8]. La transformación del manuscrito -el texto impreso, pero sin la competente evaluación de los pares- en publicación, o sea, los manuscritos legitimados por la lectura crítica de los pares mediante la evaluación institucionalizada y firmada por revisores competentes, da inicio al proceso de evaluación [9].

En la actualidad este sistema de arbitraje se viola con frecuencia por parte de editores y autores responsabilizados con trabajos "científicos", motivado por las posibilidades que ofrece hoy día el desarrollo de las tecnologías informáticas, lo que hace que sólo se necesite una computadora, un

modem y una conexión con Internet para ser "editor"; es decir, existe la posibilidad de que un autor prepare su propio manuscrito y lo coloque directamente en un servidor de acceso público. Este comportamiento, sin dudas, ha traído un sinnúmero de preocupaciones en lo concerniente al control de la calidad de los trabajos científicos que se publican, debido a la ausencia del arbitraje de los trabajos que se distribuyen por estos medios [10, 11]. En este sentido, los analistas coinciden en que resulta claro cuándo una información electrónica es arbitrada o no [9].

En su estudio *Criterios editoriales para la evaluación científica: notas para la discusión*, Charles Pessanha [9] insiste en que el control más importante de una publicación científica todavía sigue siendo la evaluación de los criterios por parte del editor científico.

Debido a la ausencia o mal desempeño del arbitraje se han señalado en la literatura potenciales problemas éticos en relación con la reproducción de datos clínicos en la Web, tales como imágenes de los pacientes. O sea, no ha quedado claro cuándo los pacientes han dado autorización en el caso de que las imágenes fotográficas se vayan a transferir a la red [2, 12].

En resumen, el tema de evaluación de la literatura científica abarca, además de los aspectos de forma y contenido, los problemas éticos. A pesar de las conocidas críticas, el sistema de arbitraje ha desempeñado y aún ejerce un papel crucial en el desarrollo de la ciencia. En consonancia con este enunciado, recientemente el Seminario Oxford sobre Publicación Electrónica, promovido por el International Council for Science (ICSU), incluyó entre sus Conclusiones y Recomendaciones para las Revistas Electrónicas que "los editores de revistas deben aunar esfuerzos para

mantener la calidad del contenido, mediante el sistema de la evaluación por pares" [9,13].

Fraude científico

Esta manifestación en muchos casos tiene sus raíces en la presión que obliga a publicar. Esta norma que se inicia en las universidades americanas donde la competencia para los puestos, la incertidumbre ante la renovación de los contratos y la lucha por las subvenciones llevó la carrera de las publicaciones a extremos increíbles. En este clima se acuñó la conocida frase «publicar o perecer», cuyo espíritu se extendió luego a otros muchos países y ha creado una fuerte presión sobre la comunidad científica, que se traduce en una multiplicación, sin precedentes, del número de publicaciones [14].

Esta presión disminuye la calidad general de las revistas, que contienen muchos artículos realizados con prisa y favorece al fraude científico. La presión del sistema influye mucho en las líneas de trabajo y en los objetivos científicos de los grupos investigadores. Hay grupos que se adhieren a líneas y temas prolíficos, sin tener en cuenta su trascendencia científica o tecnológica; otros, en cambio, se comprometen con problemas importantes y temas trascendentes que no permiten producir muchos artículos. La necesidad de publicar favorece el aumento de los primeros, lo cual no es bueno para el avance científico y tecnológico, ni para la rentabilidad de los medios dedicados a la investigación. Por la misma razón, muchos investigadores no acaban bien sus trabajos, ni para madurar sus resultados ni para sacar de ellos las consecuencias o las aplicaciones posibles, sino que prefieren repetir en el filón productor de artículos [14].

Otra preocupación en este sentido es el hecho de que mucha de la información sa-

nitaria que se publica en Internet, por ejemplo, la relacionada con el riesgo de medicación o con los efectos de algunos alimentos en la salud, no tiene una paternidad certera. Además, el acceso público en Internet a estudios médicos provisionales -o espurios- puede llevar a alguna gente a consumir los medicamentos inadecuados, o a dejar de tomarlos en virtud de una información inadecuada [15].

Junto a las preocupaciones que enfatizan la forma y el contenido del trabajo científico, el proceso de evaluación de la literatura científica se ha concentrado cada vez más en el problema ético. Los casos de fraude, plagio y otras conductas inadecuadas en el proceso de la producción y comunicación de la ciencia, se repiten con frecuencia creciente en las comunidades científicas. En este sentido, Marcel C. La Follette [16] dedica su libro *Stealing into print: fraud, plagiarism, and misconduct in scientific publishing* a un análisis completo de este problema. A continuación se consideran los principales ejemplos de conductas antiéticas y de falsificación en publicaciones científicas y técnicas cometidos por autores, evaluadores y editores descritos por La Follette en su obra:

- Por parte de los autores:

- Presentar datos o asuntos que no existen.
- Presentar documentos u objetos supuestos.
- Falsificar datos reales o pruebas o datos deliberadamente distorsionados.
- Utilizar ideas o texto de otras personas sin atribuirles la autoría (plagio) incluyendo la violación.
- Falsificar la autoría, omitiendo un autor.
- Falsificar la autoría, incluyendo un autor que no colaboró en el trabajo.
- Falsificar el *status* de la publicación.

- Por parte de los evaluadores:

- Falsificar hechos o emitir avales falsos.

- Atrasar la presentación del aval sin motivos razonables, con el fin de obtener ventajas personales.
- Robar ideas o textos de un manuscrito que estén evaluando.
- Por parte de editores, asistentes editoriales y equipo editorial:
 - Forjar o confeccionar fraudulentamente un aval.
 - Mentir sobre un autor en el proceso de emisión del aval.
 - Robar ideas o textos de un manuscrito sometido a examen.

Conservación de la publicación

La conservación de los documentos digitales en la red, es un campo con un desarrollo, tanto técnico como legislativo, todavía insuficiente [17, 18].

La estrategia de conservación de las publicaciones digitales tiene en la migración de los soportes un reto importante: la facilidad con que se desvanecen físicamente las páginas en la Web motivado porque los enlaces expiran si las páginas son movidas de lugar o los servidores no funcionan; además de que no hay seguridad que la referencia que se haga hoy a un artículo en la Web, podrá mañana ser encontrada por el lector. Sumado a esto, está la posibilidad real de que se pierda la información por otros problemas de orden tecnológico como son la contaminación por virus informáticos, los fallos en dispositivos del sistema, o la durabilidad de los soportes electrónicos [2, 17, 18].

Publicación “salami” o “mínima unidad publicable”

Desde hace ya algunos años, existen las normas de autoría recogidas en los *Requisitos de Uniformidad para el envío de manuscritos a las revistas biomédicas* (las llamadas Normas de Vancouver). El Grupo de Vancouver afirma que son autores

los que cumplan las tres condiciones siguientes: participen en el diseño o en el análisis del trabajo; participen en el diseño o revisión del artículo; participen en la aceptación final del manuscrito [19].

Desde hace también bastantes años, la publicación de artículos es una medida de la actividad científica de un profesional. Por un lado, cuántos trabajos publica, y por otro, en qué revistas los publica son un método común de calcular las virtudes de un individuo como investigador. Esto hace que la autoría de trabajos sea algo codiciado, y como tal, objeto de fraude, tendiendo su mayor expresión en la aparición de mayor cantidad de personas en la autoría, que las que realmente trabajaron.

Hace algunos años, los editores de algunas revistas pensaron que la solución a esta abundancia de “huéspedes” en las cabeceras de los artículos pasaba por limitar el número de autores máximo por trabajo; pero esta medida da origen a dos problemas. El primero es para la revista, y radica en la decisión que debe tomar el Consejo Editorial de rechazar manuscritos con mayor número de autores que el estipulado como máximo, a riesgo de rechazar trabajos de calidad que tienen un número de autores reales (sin huéspedes) superior a ese máximo. Pero como en todo fraude van más deprisa los defraudadores que los que lo intentan evitar, el segundo problema lo es para los lectores: la publicación repetitiva o la “publicación salami”, que trata de aumentar el número de artículos publicados (aunque sean del mismo trabajo), para que puedan firmarlos todos los autores (huéspedes incluidos). Desde hace no tantos años, la solución está diseñada, aunque son muy pocos los que la han adoptado: la declaración expresa de la contribución realizada; es decir, exigir la Declaración de Contribución a la Autoría,

dicho en otras palabras, "¿y tú qué has hecho para estar en el trabajo?".

En este sentido, fenómenos tales como el denominado "mínima unidad publicable" o "publicación salami", se deben a la presión que sufren los científicos para que publiquen el máximo número de artículos, trayendo como consecuencia la mayor cantidad posible de artículos (como rodajas de salchichón) de un determinado trabajo científico, además de que un enorme número de publicaciones tiene una utilidad más que cuestionable [20].

Consideraciones Finales

El desarrollo alcanzado por las nuevas TIC, al tiempo que ha materializado un espacio propicio para la diseminación de información a través de las publicaciones electrónicas también ha elevado la preocupación por la forma, contenido, conservación de la información, y los ya bastante preocupantes problemas de fraude, plagio y otras conductas antiéticas que se manifiestan en este sentido. También aspectos tales como el control de la calidad de los trabajos científicos distribuidos electrónicamente, la autoría, la propiedad intelectual, la visibilidad de los trabajos, la propia comodidad y accesibilidad de los lectores, entre muchas otras cuestiones, ponen en duda la predicción de la inminente muerte de las publicaciones impresas tradicionales.

El consenso internacional en virtud de atenuar estas conductas está encaminado a elevar el rigor en el proceso de arbitraje, fortaleciendo el código de ética en las organizaciones involucradas con el proceso de publicación científica.

Referencias Bibliográficas

- [1] Barker, P. Living books and dynamics electronic libraries. III CRICS, Río de Janeiro, 16-18 Octubre de 1996.
- [2] Sánchez, N, Acosta, H. Publicaciones electrónicas. Experiencias de una entidad del sector de la salud. ACIMED 6(2):107-117, 1998.
- [3] Russell, J. M. Cómo buscar y organizar información en las ciencias biomédicas. México, D.F.: Editorial Noriega, 1993; 246 p.
- [4] Montalbán A. Editorial: Los desafíos actuales de la publicación científica. Rev. Med. Uruguay. 2000;16(3), 173.
- [5] Aguirre J.M. Cultura y redes de comunicación: las revistas electrónicas en línea. Consultado: 2006-08-2. Disponible en URL: http://www.ucm.es/info/especulo/numero11/rev_elec.html
- [6] O'Malley C. The paperless press. Computer Shopper 1995; 15(6):521-2.
- [7] Delamonthe A. Presentación de la revista electrónica British Medical Journal. Taller Internacional «La Telemática y la Universidad en el desarrollo de los sistemas locales de salud». Ciudad de La Habana, 2-6 junio de 1997.
- [8] Zuckerman HQ, Merton RK. Patterns of evaluation in science: institutionalization, structure and functions of the referre system. Minerva 1971; 9(1):66-100.
- [9] Pessantha Ch. Criterios editoriales para la evaluación científica: notas para la discusión [en línea] Consultado: 2006-08-16. Disponible en URL: <http://www.imim.es/quark/num14/014024.htm/>
- [10] Simoni R. Electronic publishing (letters). Science 1995;270(5234):218.
- [11] Kassirer JP, Angell M. The Internet and the Journal. N Engl J Med 1995;332(25):1709.
- [12] Pallen M. The World Wide Web. BMJ 1995;311(7019):1556-9.
- [13] [13]International Council for Science. Seminario Oxford sobre Publicao Electronica em Ciencia [en línea] Consultado: 2006-07-27. Disponible en URL: <http://www.bodley.ox.ac.uk/icsu/>
- [14] Keefer A. La revista electrónica y su aceptación por parte del usuario final. En: Cid P, baró J (eds). Anuario Socadi de Documentación e Información. Barcelona:, 1997.
- [15] Kassirer JP, Angell M. The Internet and the Journal. N Engl J Med 1995;332(25):1709.
- [16] Lafollette MC. Stealing into print: fraud, plagiarism, and misconduct in scientific publishing. Berkeley: University of California, 1998.
- [17] Serra Serra, J. Gestión de los documentos digitales: estrategias para su conservación. El profe-

- sional de la Información, 2001, Sept., Vol.10, No.9, pp.4-18.
- [18] Duranti L, Eastwood T, MacNeil H. The preservation of the integrity of electronic records [en línea]. Vancouver: University of British Columbia; School of Library, Archival & Information Studies, 1997. Consultado: 2006-08-15. Disponible en URL: <http://www.interpares.org/UBCPProject/>
- [19] Fernández-Llimós F. Autoría: ¿limitar o no limitar..? *Pharmaceutical Care España* 2000; 2:1-2) [en línea] Consultado: 2006-08-15. Disponible en URL: <http://www.pharmaceutical-care.es/esp/2000/n1/resumen/p001.htm/>
- [20] Benach J, Tapia J.A. Mitos o realidades: a propósito de la publicación de trabajos científicos. *Mundo Científico*, 1995;15(154):124-30.

CONTROL DE CAMBIOS EN LA PRODUCCIÓN DE BIOLÓGICOS EN CUBA

Lic. Rolando B. Domínguez Morales, Dr. Rafael B. Pérez Cristiá, MSc. Edita Fernández Manzano

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

La biotecnología ha evolucionado durante los últimos 25 años, desde los primeros productos derivados de la aplicación de tecnologías utilizando el ADN recombinante, como el interferón y la insulina. Las técnicas de producción y ensayo de estas moléculas han evolucionado y madurado de manera significativa.

Como resultado, nuevos e importantes medicamentos se encuentran disponibles en la actualidad para mejorar la calidad de la salud pública. Sin embargo la tecnología continúa evolucionando progresivamente, por la introducción de cambios y mejoras que hacen estos procesos más eficientes, menos costosos y seguros.

Este proceso evolutivo, se identifica la necesidad de contar con documentos reguladores que sienten las bases para el control de estas mejoras sobre los procesos y tecnologías existentes. Corresponde a la Autoridad Reguladora de Medicamentos nacional (CECMED), desarrollar y hacer ejercer las regulaciones que al efecto sean emitidas para su cumplimiento por la bioindustria nacional. Este trabajo se corresponde con el desarrollo de una revisión bibliográfica para la definición de la normativa para el control de cambios al proceso de fabricación de productos biofarmacéuticos obtenidos por ingeniería genética en Cuba, la continuación de la cual también será publicada en otra oportunidad, por cuanto ambos forman parte del trabajo de obtención del grado científico de Masters del autor principal.

La metodología seguida se basó en la revisión del entorno legal y regulador nacional e internacional, tomando como referencia documentos legales, normativos y publicaciones científicas sobre el control de cambios y la comparación de productos biotecnológicos.

Palabras claves: producción de biológicos.

Introducción

En la historia médica y farmacéutica, las décadas de los años 1980 y 1990, han sido consideradas como la era de la biotecnología [1]. La realización práctica de esta tecnología ha sido posible por la capacidad de los científicos cubanos de detectar, aislar,

producir y caracterizar proteínas que coordinan numerosas funciones esenciales para la vida y la salud.

Estas nuevas metodologías se relacionan con el descubrimiento de técnicas del ADN recombinante, la ingeniería genética, la inmunología, la automatización y análisis de datos.

Por sobre todo, la biotecnología ha conllevado a la creación de nuevos productos y ha elevado el arsenal terapéutico contra las enfermedades. La década de los años de 1990 ha sido testigo de los beneficios resultantes de la proliferación de productos derivados de la biotecnología.

Las proteínas recombinantes obtenidas por tecnología del ADN recombinante, se producen en diferentes clases de células hospedadoras, con un sistema de expresión cuidadosamente diseñado. La elección del hospedero estará dependiendo de los requerimientos biológicos de la proteína de interés.

Mientras los escalados en la expresión y purificación de proteínas recombinantes se convierte en una rutina, el trabajo con estas moléculas sigue representando un gran reto para la industria, surgiendo la necesidad de conocer y controlar el ensamblaje adecuado de la proteína, desarrollar una formulación adecuada, que demuestre ser estable en el tiempo.

Los efectos de los cambios en la formulación de proteínas y de aminoácidos pueden ser evaluados hoy día por los resultados de los avances en la metodología analítica de las proteínas. Las nuevas tecnologías han sido muy útiles para el estudio de la fide-

dad de la estructura de estos productos, facilitando la optimización de las formulaciones con mayor vida útil.

La obtención de productos biológicos es un proceso complejo que, por lo general, requiere de un continuo perfeccionamiento, desde que se concibe el desarrollo del producto hasta que este es comercializado. Existen muchas razones para alterar o modificar el proceso de fabricación de un biológico, donde se incluyen la mejora en los rendimientos, escalado a formas de producción superiores, la aplicación de nuevas tecnologías, aumento en los niveles de pureza, nuevas formulaciones y sistemas de liberación.

A su vez, se espera que el propio proceso de fabricación se vaya desarrollando y refinando desde las etapas tempranas del desarrollo clínico hasta que se obtenga el registro sanitario del producto. Aun cuando la introducción de mejoras y cambios al proceso de fabricación de los biológicos está dirigida, generalmente, a lograr beneficios para los pacientes que lo recibirán, resulta esencial que estos cambios no afecten adversamente sus perfiles de seguridad y eficacia, ya demostrados a lo largo del uso del mismo. Para asegurar este principio, se requiere de la comparación del producto antes y después de introducir los cambios, con vistas a evaluar: (i) si han ocurrido cambios y (ii) si estos tienen impacto en la seguridad y la eficacia [2-3].

La capacidad de comparar dos proteínas antes y después de cambios en su proceso de obtención, depende de las tecnologías utilizadas para realizar la comparación. El advenimiento y aplicación de estas tecnologías han hecho posible el conocimiento de la biología de las proteínas obtenidas por tecnologías del ADN recombinante, confirmada por la experiencia preclínica y clínica con los productos que han sido

aprobados en la actualidad. Es por ello que hoy se esta echando por tierra el precepto regulador de que el “proceso define al producto” [2].

En el contexto internacional, las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM) de los bloques económicos más importantes se han pronunciado con guías y regulaciones sobre este particular. Tanto en los Estados Unidos (FDA) como en la Comunidad Europea (EMA) ya estos documentos reguladores se encuentran vigentes y han sido objeto de proceso de armonización global con vistas a que su interpretación y aplicación sea mas o menos homogénea y utilizando los criterios de comparación fundamentales. No obstante, no cesan las iniciativas para la discusión y debate de tan importante y relevante tema.

Desde la década de los años de 1980, en Cuba se trazaron estrategias y programas para el desarrollo de la biotecnología, la ingeniería genética y la industria médico - farmacéutica. Esta industria se ha creado y desarrollado sobre el principio de dar respuesta a las necesidades nacionales de productos de la alta tecnología, que su adquisición en otros mercados hubiera sido y continua siendo imposible para países como Cuba. Así, ha sido posible el desarrollo de vacunas, anticuerpos monoclonales, factores de crecimiento, muchos de los cuales han sido obtenidos por la utilización de la tecnología del ADN recombinante.

Como en cualquier otro país que aplique estas tecnologías y se introduzcan mejoras y cambios en las tecnologías que se aplican para la obtención de estos productos, se precisa de un marco regulador que establezca las condiciones y la relación que debe mediar entre las Autoridades Nacionales y la industria en el momento de la introducción de estos cambios y sus resultados.

Corresponde al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), como Autoridad Reguladora de Medicamentos de la Republica de Cuba, la identificación, adecuación y puesta en vigor del o los documentos reguladores que considere necesarios en materia de medicamentos. Ha sido una necesidad identificada, no solo por el propio CECMED sino por la industria nacional, la necesidad de contar con un documento regulador que sirva de guía sobre el nivel de reporte y aprobación de los cambios al proceso de fabricación de los productos biológicos.

Al mismo tiempo, se hace necesaria la discusión de principios básicos para el establecimiento de la comparación de los productos antes y después de la introducción de los cambios. Es por ello que con el presente trabajo se proponen los siguientes objetivos:

Objetivo General

Elaborar el documento que establece la regulación nacional para el control de cambios en la fabricación de productos biológicos.

Objetivos Específicos

1. Revisión del estado del arte nacional e internacional con relación al tema de la introducción de cambios al proceso de fabricación de los productos biológicos, en particular de los productos biotecnológicos.
2. Análisis de la importancia de los estudios de comparación y la realización de estudios clínicos con el producto resultante de los cambios.
3. Desarrollar la regulación nacional, para establecer los niveles de aprobación de los cambios y la información necesaria que se requiere en cada caso para la aprobación de los mismos.

4. Valoración de las experiencias resultantes de la aplicación de la regulación nacional.

Desarrollo

Evolución de la Regulación Farmacéutica Internacional. Principales hechos y actores

En la evolución de las regulaciones de medicamentos se impone citar ejemplos que han sido referidos en numerosas ocasiones para reflejar esta necesidad a la que se han enfrentado en una medida u otra las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM). Lamentablemente, los accidentes por uso o mal uso de medicamentos no estudiados suficientemente, de dudosa seguridad y eficacia, han servido de motor evolutivo en la regulación farmacéutica mundial.

Un ejemplo clásico de desastre que pudiera citarse ocurrió en 1937 y fue el uso del elixir de

sulfanilamida, fabricado por la S. E. Massengill Company de Bristol, Tennessee [4]. Este elixir contenía como ingrediente farmacéutico activo la sulfanilamida, con dietilenglicol como solvente. La distribución del elixir resultó en la muerte de 73 personas debido a los efectos tóxicos del dietilenglicol, catalogado como un anticongelante. La Administración de Drogas y Alimentos (FDA, de sus siglas en inglés) de los Estados Unidos se vio imposibilitada de tomar medidas sobre este mortífero medicamento sobre la base de la legislación vigente (Acta de 1906, *Pure Food and Drug Act*) en ese momento.

Simplemente, no existía ninguna regulación relacionada con la seguridad de los medicamentos. Eventualmente la FDA pudo retirar el producto del mercado sobre la base de cambios observados en el rotulado

del producto, ya que fue falsamente etiquetado como elixir. Pudiera considerarse que esta es la primera acción reguladora importante tomada sobre un cambio no aprobado a un producto farmacéutico.

Este triste episodio forzó a la agencia norteamericana a actualizar o reformar la legislación vigente hasta la fecha. El Acta de 1938 fue entonces particularmente importante, por dos razones fundamentales: estableció el concepto de “nuevo medicamento” e introduciría la necesidad de que todos los medicamentos bajo esta categoría debían demostrar su seguridad antes de ser introducidos en el mercado [4].

Pero mucho antes, se habían presentado evidencias que las tropas norteamericanas estaban recibiendo medicamentos de baja calidad (sub estándar) importados con motivo de la guerra mexicana. Es entonces que en 1848 se aprueba la *Import Drug Act*. Para 1901 las pésimas condiciones sanitarias en que se desarrollaba la industria de la carne en los Estados Unidos provocaron una ola de quejas sobre la calidad de los alimentos, y sorpresivamente también por los medicamentos. De hecho, se plantea que la regulación farmacéutica tiene su origen de la propia regulación de los alimentos [4].

En 1902, la distribución de anatoxina diftérica contaminada con tétano en San Luis, EU, causó la muerte de 13 niños [5]. Este incidente forzó a los legisladores norteamericanos a aprobar el Acta de Biológicos (*Biologics Act*) en 1902, la cual exigía el registro sanitario de los biológicos y la producción de estos en instalaciones autorizadas.

Otro incidente que siguió al caso anterior fueron los nueve niños muertos al recibir la vacuna contra la viruela, también contaminada por tétano [5]. Puede afirmarse que la regulación de productos biológicos

comenzó a partir de este episodio, hace ya más de 100 años, cuando el Congreso de los Estados Unidos aprobó el *Virus Serum Toxin Act* de 1902 [6].

Treinta y ocho años después de aprobarse el Acta de 1906 [7], el Congreso decidió la aprobación del Acta de 1944, que se conoce como el Acta de los Servicios Públicos de Salud (*Public Health Service Act*, de su nombre original en inglés), la cual, conjuntamente con sus antecesoras, tuvieron un impacto en la regulación posterior de los productos biológicos, en particular de los biotecnológicos. Por ejemplo, en la sección 351(a) del Acta de 1944 se presenta el concepto de producto biológico [6].

Un nuevo cambio en la legislación tuvo lugar en 1962. Esta actualización se conoce con el nombre de *Food, Drug & Cosmetic Act* de 1962 (conocida como el Acta), y es de señalar que otro lamentable incidente fue su principal razón de ser. Se trata del tristemente recordado escándalo de la talidomida medicamento de origen europeo que esperaba aprobación por parte de la FDA, aunque fue utilizado en diferentes investigaciones. Su uso causó más de 10 000 casos de malformaciones irreversibles [5].

El Acta de 1962 fue importante, entre otras cosas, porque a partir de su aprobación se requería que todos los medicamentos en el mercado (aún aquellos aprobados antes de 1962) debían demostrar que eran eficaces, según se describía en su rotulado y en la propia información del producto. Es a partir de esta fecha que se introduce el concepto de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), en estrecha colaboración con la industria farmacéutica norteamericana del momento y tomando en consideración el estado del arte de la producción de medicamentos de esos años, de manera que en

ningún modo se pretendió imponer nuevos estándares a la industria.

Desde entonces, la FDA ha marcado el paso en el desarrollo de las BPF a nivel mundial.

Entre 1970 y 1980 las BPF fueron objeto de regulaciones en diferentes países y organizaciones internacionales. En 1960, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su código de BPF. La Convención de Inspección Farmacéutica (PIC, de sus siglas en inglés) hizo público en 1970 una guía de 10 BPF basada en el documento publicado por OMS. En Japón, el código de BPF se concibió en 1974 y se puso en vigor a partir de 1975.

La Unión Europea publicó las BPF en enero de 1989, y este documento sirvió para la actualización en 1989 del documento guía publicado previamente por PIC, y para la actualización hecha por OMS en 1992. En 1985 la Asociación de Naciones del Sudeste Asiático (ASEAN – Brunei, Indonesia, Malasia, Filipinas, Singapur, y Tailandia) publicó las BPF de esa organización de naciones. En la actualidad todos estos documentos guías sobre BPF se encuentran revisados y actualizados [8-12]. El 21 de Noviembre de 1997, el Presidente de los Estados Unidos firmó el Acta de Modernización (el Acta) de la FDA [13]. La parte 3 de la sección 116 del Acta de Modernización enmendó el Acta, adicionando la sección 506A (*Manufacturing Changes*), la cual establece los requerimientos para el reporte y aprobación de los cambios al proceso de fabricación de productos ya registrados. En consecuencia, la FDA ha revisado sus regulaciones y suplementos conforme a la sección 506A del Acta [14-15]. Buenas Prácticas de Fabricación y el Sistema de Control de Cambios.

Un componente importante del código de BPF es aquel dirigido al tratamiento de los cambios al proceso de fabricación de los medicamentos. Cuando se considere la introducción de un cambio en las operaciones de producción, resulta importante la evaluación de su impacto potencial, y cuando sea necesario, evaluar y tomar las acciones que correspondan en cada caso. No es de extrañar que el procedimiento que controla los cambios se le conozca como “control de cambios” [15].

El control de cambios debe ser un sistema definido, pro activo, que facilite la revisión de cualquier cambio que se proponga y el monitoreo de su impacto. Debe ser un sistema a prueba de fallos, es decir, evitando que los cambios puedan afectar adversamente la calidad y seguridad del producto, o que se produzcan conflictos con el registro sanitario o con los requerimientos reguladores. El sistema de control de cambios debe incluir: cambios en los materiales de partida o materias primas, componentes relacionados con los sistemas de envase / cierre, el rotulado, el período de validez, la formulación, el proceso de fabricación, el equipamiento utilizado en el proceso, los sistemas críticos, las instalaciones, sistemas computarizados, las especificaciones de calidad y los métodos de ensayo [16]. Desde el punto de vista regulador, cualquier variación a un producto farmacéutico debe considerar el impacto en la información que ha sido presentada y aprobada por la ARM.

Entre las consecuencias negativas de los cambios se encuentran:

- Para cambios durante la etapa de desarrollo: Pueden requerirse pruebas y estudios puentes para demostrar la equivalencia de las formas de dosis. Sin embargo, consolidar datos clínicos no siempre resulta posible. Puede que no

exista un número suficiente de pacientes tratados con el producto que se pretende comercializar.

- La necesidad de actualizar la información del medicamento que se encuentra registrado en varios países.
- Que exista diferente información aprobada en diferentes países, lo que puede considerarse como un aspecto de falta de ética, hace que una compañía sea más vulnerable a críticas, y que su credibilidad sea cuestionada.
- Puedan coexistir diferentes estándares de calidad, que pueden resultar en productos diferentes.
- Que existan productos que se consideren ilegales, cuando la notificación o aprobación de los cambios no se ha realizado como se establece en las regulaciones nacionales. Esto puede traer consigo penalidades que se aplicarían a los productos o titulares de los registros sanitarios de los productos identificados.

Es por ello que las compañías deben establecer procedimientos internos adecuados, que garanticen que cada propuesta de cambio haya sido evaluada y aprobada al nivel que le corresponda en cada caso [16].

El control y la evaluación de los cambios, como parte inherente del código de BPF, deberá ser un sistema documentado de forma adecuada, e incluirá lo siguiente:

- Definición del cambio que se propone introducir, con las argumentaciones y razones necesarias en cada caso.
- Identificación del impacto potencial del cambio en el producto y las evaluaciones que deben realizarse en consecuencia (ejemplo, nuevos estudios de estabilidad acelerados, revalidación de una metodología o un sistema, realización de estudio clínico puente).

- Impacto regulador en todos los países donde se encuentra registrado el producto.
- Programa para la implementación del cambio.
- Definición del nivel de aprobación del cambio.
- Seguimiento, revisión sistemática para confirmar que el cambio no tiene un impacto adverso en la calidad, seguridad y eficacia del producto.

Se plantea que el procedimiento de control de cambio es el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) más importante dentro de una planta productora de medicamentos. Es considerado también uno de los más abarcadores y más complejos. Consecuentemente, la administración o el liderazgo del proceso recaerán sobre un personal capacitado, de experiencia, con conocimientos necesarios para comprender esta complejidad [15]. Corresponde a las ARM establecer las regulaciones y guías necesarias para implementar el control de cambios al Registro Sanitario. No solo resulta importante identificar cuales son los cambios que deben ser aprobados por la ARM, sino que también se hace necesario identificar en que casos se necesita la realización de ensayos clínicos para demostrar que los cambios introducidos no afectan la seguridad, la calidad y la eficacia del producto que se trate.

En el caso de los productos biológicos esto constituye un gran reto. La mayoría de las moléculas que hoy se obtienen a partir de la aplicación de la biotecnología son de origen proteico, que de una forma u otra se encuentran representadas en el repertorio molecular de los seres humanos, de manera que las que se obtienen en la bioindustria mimetizan a aquellas que se encuentran en estado nativo. Varios son los ejemplos que se pueden citar, entre los más relevantes se encuentran el caso de la eritro-

poyetina, los interferones y los factores de crecimiento.

El hombre ha desarrollado otros productos que no emulan con lo endógeno, sino que se destacan por modificar el estado inmunológico natural del hospedero. Tal es el caso de las vacunas profilácticas y terapéuticas, los anticuerpos monoclonales y otras moléculas diseñadas con este fin. Se comprenderá entonces la importancia que tiene el control adecuado sobre los cambios que puedan introducirse, no sólo en el proceso de fabricación de estos productos sino también sobre las metodologías de control que se aplican en cada caso.

La fabricación de productos farmacéuticos continúa evolucionando con un marcado énfasis y aplicación de principios científicos e ingenieros. El uso efectivo de estos principios a través de todo el ciclo de vida de los productos puede mejorar tanto la eficiencia de los procesos de producción como del propio proceso regulador [17].

Aplicación del Concepto de Comparación

En un ambiente tan dinámico como el de la producción de medicamentos, las actividades encaminadas al desarrollo y control de los productos biotecnológicos han ido evolucionando por más de 20 años. En la Tabla I se muestra como han evolucionado los criterios sobre los que se centraba la máxima atención en la producción y control de los productos biotecnológicos.

En ello ha influido el conocimiento de cómo funcionan estos productos en el organismo humano, la introducción de nuevas tecnologías analíticas y de producción, el desarrollo de las agencias nacionales de reglamentación farmacéutica, y el concepto de productos "bien caracterizados" [18] que han hecho posible la introducción del concepto de comparación.

No se puede obviar, que aparejado con estos

avances, se ha incrementado la presión sobre la comunidad reguladora mundial para aprobar los resultados de estas tecnologías de manera más rápida, lo cual puede conllevar a un aumento en los cambios post registro.

Al referir que un producto es comparable no significa que este sea idéntico al que le da origen o al objeto de comparación. Significa que desde el punto de vista bioquímico y funcional, existe una equivalencia entre el producto antes y después del cambio. Este concepto descansa sobre la base de una extensa caracterización del producto, y de los datos de seguridad y eficacia que se han obtenido durante toda la fase de desarrollo del mismo.

Comparación significa la demostración de que el producto antes del cambio es equivalente al obtenido como resultado de este, ya sea en su etapa de desarrollo como en la etapa posterior a la obtención del registro sanitario. En principio, estos cambios son introducidos por el mismo fabricante, utilizando una metodología de producción y control validados.

Se trata del innovador, que ha realizado cambios que han demandado la aprobación reguladora, cuya aprobación ha sido fundamentada por la realización de ensayos clínicos u otros estudios que satisfagan los requerimientos nacionales establecidos al efecto [18, 19]. Recientes avances en la tecnología y la biología han hecho posible la traducción de este concepto, en una guía más específica para las agencias reguladoras de medicamentos en los Estados Unidos y Europa.

El espectro de posibles cambios que pueden realizarse en un proceso de fabricación es amplio, y los factores que deben consi-

derarse en la evaluación de la significación de un cambio son complejos.

Cualquier modificación al método de fabricación de un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), lleva implícito riesgos de tener un impacto adverso, ya sea en las propiedades físicas o en el nivel y naturaleza de las impurezas que pueden estar presentes en éste. Se reconoce que el riesgo de un cambio adverso aumenta cuando las modificaciones se efectúan cerca del final del proceso de fabricación.

Por otra parte, ciertos tipos de modificaciones (ejemplo: cambios en el equipamiento, en el sitio de fabricación) no son causales típicas de cambios adversos, como pudieran ser los cambios en la ruta de síntesis del producto. Sin embargo, no existen reglas para determinar la magnitud del riesgo asociado a una modificación en particular [14]. De ahí que Petriciani [20] introduzca más elementos que aclaran sobre el concepto de comparación, y aclare sobre diferentes términos o palabras que se utilizan con frecuencia cuando se discute sobre el tema. Por otra parte, ni en el Acta Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos (*Federal Food, Drug & Cosmetic Act*), ni en el Acta de Salud Pública (*Public Health Service Act*) de los Estados Unidos, se analiza con profundidad esta terminología cuando se aplica en este contexto [19].

En este tema, la palabra comparación es utilizada para describir la relación entre el producto, de un mismo fabricante, antes y después de introducir un cambio en el proceso de fabricación, utilizando toda la metodología de ensayo que corresponda (*in vivo* e *in vitro*) y que esta se encuentre validada [20].

¿Por qué las ARM deben estar preocupadas con este asunto de la comparación?
¿Por qué se debe dedicar tiempo y esfuerzos a definir estrategias que permitan lidiar

con los cambios de una manera lo más eficientemente posible? Resulta que, en contraste con la industria tradicional de biológicos como por ejemplo en el caso de la Vacuna Oral contra la Polio (OPV), donde es imperativo no cambiar el proceso, el proceso de manufactura de un producto biotecnológico está sujeto a cambios con relativa frecuencia por las razones ya referidas con anterioridad cuando se citaban las referencias del Dr. Garnick [18]. Agregar que a éstas, se suman las presiones sanitarias y políticas que sobre los fabricantes y las autoridades de salud se ciernen, para que se manejen de forma expedita la aprobación de los cambios.

Por ejemplo, se pudiera imaginar cuando se aprueben las primeras generaciones de vacunas contra el VIH. En este caso es muy probable que se sucedan cambios para la introducción de mejoras al proceso, y la introducción de nuevos sitios de fabricación, por solo citar dos de ejemplos [18].

En todo caso, resulta importante que, cuando se introducen los cambios en el proceso de fabricación exista el mecanismo adecuado para brindar confianza de que el producto *per se* no ha sufrido cambios que afecten su seguridad y eficacia. En otras palabras, que existan los mecanismos necesarios para demostrar la comparación del producto antes y después del cambio [20]. Cuando se implementa un cambio, la determinación de su efecto debe fundamentarse en el monitoreo y evaluación de los elementos específicos que pueden verse afectados, basado en el conocimiento del proceso que ha sido modificado. En la Tabla II, se presentan algunos ejemplos de etapas de procesos que pueden ser susceptibles de cambios.

La evaluación de los efectos del cambio puede conllevar a la realización de ensayos adicionales de los lotes fabricados después

del cambio (ejemplo, nuevos controles de proceso, nuevos estudios de estabilidad) [17].

Por otra parte, el continuo desarrollo en la bioquímica analítica y la biofísica se ha traducido en la necesidad de su uso para obviar la necesidad de realizar estudios clínicos para confirmar que ambos productos son comparables después de realizarse cambios al proceso. Es esencial considerar estas nuevas herramientas en el contexto de procesos de producción para productos específicos, con parámetros definidos, y que han sido caracterizados. No obstante, se considera que la metodología analítica existente continua siendo limitada para detectar impurezas perjudiciales [21].

Teniendo en consideración la naturaleza de la proteína o del cambio que se introduce, la evaluación de comparación consistirá en un análisis secuencial y jerárquico donde se aplica una batería de ensayos que van desde la caracterización del producto, estudios preclínicos en animales y estudios clínicos. De ahí que, diferencias en los resultados analíticos antes y después del cambio, pudieran implicar la necesidad de realizar ensayos funcionales para establecer la significación biológica o clínica de las diferencias que se observen [22].

Las ventajas o desventajas de cualquier metodología dependen de la caracterización y de las propiedades de la proteína de interés [22]. Sin embargo, en la demostración de la comparación de un producto, la identificación de la necesidad de realización de estudios clínicos, y la magnitud de estos, constituye el aspecto de mayor relevancia. En este contexto, subyacen razones prácticas y éticas que deben examinarse antes de decidir la factibilidad de estos estudios [20].

Comparación. Heterogeneidad y Control de Productos Biotecnológicos

Existen varias iniciativas mundiales para discutir este controvertido tema, que está relacionado con el avance técnico y científico. Entre las más notables se encuentra la reunión que en el año 2000 se efectuó en la ciudad norteamericana de Washington [23].

Como resultado de esta reunión, un grupo de expertos en la regulación farmacéutica y de la propia industria mundial concluyeron que:

- a) El número de productos biotecnológicos de seguridad demostrada, sin precedentes en la breve historia de la biotecnología, se fundamenta en la vigilancia dedicada al control de los procesos de producción y a la calidad de los productos a través de un desarrollo continuado;
- b) Los procesos de control de cambios se encuentran en correspondencia con las prácticas actuales a nivel mundial, en lo económico y científico;
- c) El desarrollo histórico, la experiencia de producción, entrenamiento, la validación de ensayos y el desarrollo de los estándares, son propiedad del innovador, y constituyen las bases sólidas para la realización legítima y científica de los estudios de comparación de los productos cuando se introducen cambios en el proceso de fabricación. Cuando se considere, por la propia naturaleza del producto, será necesario realizar ensayos clínicos;
- d) La comparación es un concepto robusto y de aplicación para un mismo producto, del mismo fabricante. No constituye un proceder subrogado para el establecimiento de equivalencia terapéutica entre fabricantes, lo cual es la esencia de los productos genéricos;

e) Se hace necesario contar con un documento internacional, con un enfoque armonizado.

Existen otros importantes foros donde recientemente se ha tratado esta temática con profundidad como la reunión efectuada en Praga, en el 2003 [24], para discutir sobre las consideraciones científicas para la comparación de productos biofarmacéuticos, y la Virginia, Estados Unidos [24], para abordar el *estado del arte* de los métodos analíticos para la caracterización de productos biológicos de uso terapéutico y la evaluación de la comparación.

Entre los casos de estudio se encuentra el de Sinagis® un anticuerpo monoclonal humanizado indicado en el tratamiento de infecciones causadas por el virus sincitial. Este es un anticuerpo producido por la compañía norteamericana MedImmune, y se trata de un biológico de considerable micro heterogeneidad molecular en su patrón de glicosilación.

En este caso se introdujeron múltiples cambios en el proceso de desarrollo de este producto: cambio de sitio de fabricación, cambios en la escala de fermentación de 20 a 10 000 L, población celular en cultivos que sobrepasaban el doble de lo alcanzado en proceso, y utilizando tiempos de cosecha diferentes a los empleados históricamente. Para poder demostrar que el producto obtenido antes y después del cambio era de alta similitud, la compañía realizó un extenso programa de ensayos bioquímicos y funcionales que incluyó la evaluación de modificaciones post-transduccionales, la determinación de formas truncadas y estructura de carbohidratos. Otros estudios fueron dedicados a evaluar la estabilidad de la línea celular y la validación del proceso de cultivo celular.

En resumen, la evaluación de comparación demostró que el proceso de fabricación de

Sinagis® es robusto y consistente, resultando en la obtención de un producto reproducible [25], y no se realizaron estudios clínicos para la aprobación de los cambios, siendo un componente clave la incorporación de procedimientos que aseguran su seguridad desde el punto de vista de contaminantes de origen viral [26].

En la actualidad existen disponibles guías o documentos reguladores que muestran el enfoque básico necesario para poder cumplir las expectativas reguladoras actuales en materia de la eliminación o reducción de la carga viral [27-30].

La mayoría de los productos biofarmacéuticos son moléculas grandes y complejas, que por algunas razones son heterogéneas. Algunas de estas heterogeneidades son causadas por la combinación del vector y la célula hospedera utilizada para producir el producto biofarmacéutico (incluyendo la terminación prematura del proceso de traducción), y diferencias en los sitios y la magnitud de su glicosilación [31]. La modificación de una proteína puede ocurrir durante su producción, dependiendo del proceso de fermentación y las condiciones del medio de cultivo celular [32].

Los procedimientos de extracción y purificación también pueden contribuir al grado de heterogeneidad, dado por las impurezas relacionadas con el propio proceso y la introducción de contaminantes que pueden aparecer incluso en el producto final [33-35]. Por último, el proceso de formulación y las condiciones de almacenamiento pueden alterar las propiedades biológicas, y la respuesta, como resultado de cambios físico-químicos o físicos en los excipientes o en las especies bioactivas [36].

Aunque hay que añadir que existen algunas heterogeneidades naturales que no tienen consecuencias para la eficacia o la seguridad de los productos, algunas variantes

sí tienen efectos biológicos y clínicos adversos. Por ejemplo, variaciones en el patrón de glicosilación tienen gran influencia en la eficacia biológica de la eritropoyetina [37], donde la falta de glicosilación ha sido utilizada para explicar la inmunogenicidad y pérdida de la eficacia del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) [38-40] y el interferón $\alpha 1b$ (IFN- $\alpha 1b$) [41, 42].

Existen evidencias de que la presencia de impurezas, y factores que influyen en la formulación del factor VIII y del interferón IFN- $\alpha 2a$, respectivamente pueden causar inmunogenicidad en los sujetos receptores [43, 44]. Aunque algunos de estos efectos pueden ser atribuidos a factores que han sido identificados, se insiste en que las técnicas actuales no son capaces de predecir todas las propiedades biológicas y clínicas de las proteínas. Un ejemplo lo constituye el interferón IFN- $\alpha 1a$ utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple [45].

Aunque el material (IFA) utilizado en los estudios clínicos Fase III y el material aprobado para su comercialización por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) se produjeron en diferentes sitios e instalaciones, se utilizó el mismo gen en cada caso, y los productos fueron formulados y almacenados en idénticas condiciones, administrados en la misma dosis, frecuencia y por la misma vía de administración. Cuando se realizaron las comprobaciones de las actividades biológicas de ambos productos, eran prácticamente indistinguibles uno del otro.

Sin embargo, debido a que se utilizaron diferentes procesos en la producción y purificación de ambos, la inmunogenicidad de ambos fue diferente. Así, la incidencia de anticuerpos neutralizantes fue cinco veces mayor en los pacientes enrolados en el

ensayo Fase III, que la observada en el material que ya había sido objeto de registro sanitario en la Unión Europea. El caso contrario lo constituye el IFN- α [46], aunque la estructura primaria del IFN- $\alpha 2a$ y el IFN- $\alpha 2b$ difiere considerablemente de la estructura consenso IFN- α , ambos comparten las mismas propiedades biológicas y clínicas.

Una proteína humana obtenida a partir de cultivos celulares por medio de la tecnología del ADN recombinante, en principios, no debe ser inmunogénica en seres humanos. Sin embargo, en la práctica se ha demostrado que tanto las proteínas total o parcialmente humanas, así como aquellas que han sido modificadas, han demostrado ser inmunogénicas en algunos pacientes. El caso de los anticuerpos monoclonales es único, por sus propias características moleculares y por la especificidad de cada molécula. Los idiotipos de los clones de anticuerpos son únicos y pueden ser inmunogénicos [47].

Es por ello que la medición de la respuesta a anticuerpos moleculares (aparición de anticuerpos anti-idiotipos) debe realizarse utilizando ensayos producto específicos, y por consiguiente, resulta inadecuada la comparación entre la inmunogenicidad de un anticuerpo con otra molécula similar.

Se ha estudiado con profundidad la inmunogenicidad del Enbrel® (Etanercept), una proteína terapéutica obtenida por técnicas del ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO, de sus siglas en inglés), autorizada por vez primera para el tratamiento de la artritis reumatoide en 1999, y en el 2002 la FDA de los Estados Unidos autorizó su uso en la artritis sorética [47].

Otros de los productos estudiados con profundidad son los factores de la coagulación VIII (ReFacto®) y IX (BeneFix®), utili-

zados en el tratamiento de la hemofilia, donde se encuentran mutaciones para el factor VIII y IX, y por lo tanto se espera que se vea afectada la generación o desarrollo de anticuerpos durante la terapia de reemplazo [48].

Perspectiva Reguladora Internacional en el Establecimiento de la Comparación

Las perspectivas reguladoras globales sobre los estudios y la demostración de la comparación luego de introducirse cambios a los procesos de fabricación de productos biológicos, y en especial los derivados de la aplicación de la biotecnología, aunque varían en cuanto a enfoques y formas de ver el mismo asunto, es criterio del autor que se aborda de manera muy similar, al menos entre los grandes y más importantes bloques de la industria biofarmacéutica a escala mundial.

El primero en contar con una regulación nacional sobre el tema fue Estados Unidos [49-51], que desde la década de 1990 puso en vigor los primeros documentos reguladores sobre cambios y estudios de comparación de productos biológicos. Mientras tanto, los países desarrollados de Europa, miembros de la Unión Europea, se apoyaban fundamentalmente en las leyes de medicamentos nacionales para enfrentar estos retos.

Japón no contaba hasta el año 2000 con ningún documento oficial aprobado y específico para la evaluación de la comparación de productos biotecnológicos [52].

En la perspectiva japonesa, antes de que existieran guías armonizadas como resultado de la Conferencia Internacional de Armonización, de la cual Japón es uno de los 3 grandes bloques, la demostración de la comparación dependería de la naturaleza o tipo de producto de que se trate, y pa-

ra ello se identificaron tres grandes grupos de productos:

1. Cuando el producto deseado o de interés se define como el de una proteína de estructura esperada (ejemplo, anticuerpos monoclonales derivados del mismo clon de células que le dio origen inicialmente al producto *X*).
2. Cuando el producto deseado o de interés se define como el de una proteína obtenida de una secuencia de ADN (ejemplo, insulina recombinante).
3. Cuando el producto deseado o de interés se define como el de una proteína obtenida de una secuencia de ADN, y que experimenta modificaciones post – transduccionales (ejemplo, en los casos de las glicoproteínas como la EPO).

De ahí que basado en la información disponible, resulta evidente que existen elementos como el origen o la historia de los bancos celulares (en especial los bancos primarios), la estructura de la proteína de interés, sus propiedades físico – químicas, su patrón de glicosilación y la actividad biológica *in vivo* que son críticos para establecer los criterios mínimos para la evaluación de la comparación.

En los casos en que la actividad biológica *in vivo* del producto de interés esté relacionada con su efectividad clínica, pudieran no requerirse estudios pre-clínicos y de eficacia adicionales [53]. Las exigencias sobre la demostración de la comparación desde el punto de vista pre-clínico y clínico siempre se realizará con un enfoque caso a caso, en correspondencia con la naturaleza y extensión de los cambios que se introducen; la evaluación de los estudios de validación del nuevo proceso; las capacidades y las limitaciones de la metodología analítica utilizada en los estudios de comparación; lo exhausto de los estudios que se realicen entre el nuevo producto y

el ya existente antes del cambio, incluyendo el estudio de las impurezas; la naturaleza del producto; sus indicaciones clínicas; la disponibilidad tanto de datos preclínicos como clínicos, y el conocimiento que se tenga sobre el mismo [54].

En cualquier caso, resulta incuestionable que se necesita un enfoque racional paso a paso, caso a caso, y considerando la naturaleza del producto y el proceso que ha sido objeto de cambio. Cuando se analiza el tema desde una perspectiva canadiense, el enfoque que se realiza es muy similar al que se tiene en cuenta por la FDA de los Estados Unidos.

Producto del Producto del Proceso X Proceso Y

Las principales interrogantes que surgen desde esta perspectiva se resumen en ¿es el producto derivado del proceso de fabricación X física y funcional el mismo que el producto derivado del proceso Y ? ¿Son biocomparables, lo cual incluye el concepto de bioequivalencia? Los cumplimientos estrictos de las BPF, la aplicación de los principios de validación de procesos, a través de una adecuada caracterización del producto así como el establecimiento de especificaciones de calidad adecuadas son los principales pilares de una estrategia de control dirigida al establecimiento y mantenimiento de los atributos de calidad de un producto.

Sin embargo, aún con una estrategia adecuada desde este punto de vista, no basta si no se compara, en paralelo, el material obtenido del nuevo proceso con el proceso aprobado [55].

Las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, de sus siglas en inglés), brindan elementos importantes que se deben tener en consideración a la hora de evaluar la calidad y seguridad de los productos biológicos, y por tanto para rea-

lizar y evaluar los estudios de comparación.

Entre ellas se pueden citar las guías ICH Q6B, Q5A, Q5B, Q5C, Q5D y la S6 [55] (Tabla III). En este sentido, la guía ICH Q6B resalta los elementos que se deben considerar en la caracterización de los productos biológicos. Sin embargo, en algunas circunstancias deberán llevarse a cabo ensayos clínicos, para definitivamente demostrar el impacto del cambio en la seguridad y eficacia del producto [55, 56], y es este precisamente el reto a que deben enfrentarse, no solo los fabricantes de esta clase de productos, sino las ARM que deben evaluar la pertinencia de las evidencias presentadas para la aprobación de los cambios.

Todas estas guías sirven de apoyo en la comparación de los productos antes y después de introducir cambios al proceso de producción de un producto biotecnológico. Si fuera necesaria la realización de ensayos clínicos como condición para la aprobación del cambio, habría que definir cuidadosamente el objetivo del mismo. En la mayoría de los casos, la eficacia no resulta el aspecto relevante sino los aspectos relacionados con la seguridad del producto, pero sería necesario un análisis caso a caso para definir los detalles del ensayo que se requiera.

La Figura 1 resume el vínculo de las etapas fundamentales de la producción de un producto biotecnológico y las guías de calidad de ICH.

Por otra parte, la Asociación Europea de la Industria Farmacéutica (EFPIA) ha reconocido que los cambios a los procesos de fabricación de medicamentos resultan inevitables, siendo partes integrantes del desarrollo de los productos, y por tanto son necesarios los estudios que demuestren la similitud del producto antes y después del

cambio [57]. La práctica convencional ha utilizado los estudios clínicos para brindar esta seguridad.

Sin embargo, avances importantes en el desarrollo de nuevos métodos analíticos y la acumulación de una experiencia de fabricación importante han hecho posible la introducción del concepto de “protocolo de comparación” [58].

La premisa sobre la cual se basan los protocolos de comparación es que cuando se conocen en detalles los parámetros críticos de un proceso de fabricación, y cuando el producto ha sido caracterizado, las técnicas analíticas pueden ser la elección para asegurar la equivalencia entre productos obtenidos por el método original y el método que ha sido modificado. La FDA ha insistido que en la utilización de los protocolos de comparación tiene que tenerse en consideración las limitaciones inherentes a las tecnologías analíticas contemporáneas.

Es el caso de la conocida cromatografía SDS-PAGE, que es capaz de detectar impurezas en cantidades 100 veces más pequeñas que la máxima capacidad de carga. Sin embargo, desde que se ha demostrado que contaminantes potenciales pueden tener actividad por debajo de este nivel, esta es una de las limitantes consideradas para este método analítico. La FDA considera que aún los cromatogramas más limpios y refinados no son capaces de asegurar que las muestras se encuentren libres de contaminantes potenciales.

El ejemplo típico que se ha estado utilizando por diferentes autores en diferentes publicaciones ha sido el caso del L-triptófano, un aminoácido comercializado como suplemento dietético utilizado para favorecer el sueño y mejorar el estado de ánimo. En este caso, se introdujo un cambio en el proceso de manufactura de este aminoácido al cual se le atribuyó ser el

factor desencadenante de la aparición del llamado Síndrome de Eosinofilia y Mialgia (EMS, de las siglas en inglés) [59], que afectó a 1500 pacientes y causó 30 muertes.

Solo después de 9 años se pudo conocer cuales eran todas las posibles causas de la aparición de este síndrome y de las muertes causadas por contaminantes del nuevo proceso que no fueron detectados ni removidos por el proceso de purificación utilizado. La lección es que, aún cuando se introducen cambios menores, estos pueden a su vez introducir impurezas nuevas y tóxicas que pueden no ser detectadas o removidas por la metodología existente [59].

En general, las guías de la EMEA, la FDA y del Ministerio de Salud y Bienestar del Japón, todos miembros de la Conferencia Internacional de Armonización, enfatizan que los fabricantes deben demostrar que son capaces de controlar sus procesos de fabricación, y que estos son capaces de producir lotes reproducibles, que no sólo cumplen con las especificaciones de calidad establecidas, sino que también se ajustan a la definición de producto, establecida por medio de la caracterización completa de los mismos.

Los estudios de comparación deben entonces incluir la re-validación del proceso, la reevaluación del proceso y de las impurezas relacionadas con el producto, la re-caracterización del producto por medio de todos los métodos disponibles según el estado del arte, y la realización de estudios de estabilidad con el producto derivado del nuevo proceso. Estos estudios de comparación incluirán la realización de estudios clínicos para determinar la farmacocinética, farmacodinamia, y las propiedades inmunogénicas del nuevo producto, además de la inclusión de algunos estudios de efi-

cacia y seguridad [60], según se requiera en cada caso.

Referencias bibliográficas

- [1] Marderosian Ara H, Kroll D. Biotechnology and Drugs. En Alfonso R. Gennaro, Remington. The Science and Practice of Pharmacy. 20th Edition. USA. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 944-963.
- [2] Chirino AJ. State of the Art Analytical Comparability: A review. Dev Biol (Basel), Karger, 2005; 122: 3-26.
- [3] Simek SL. Characterization of Gene Therapy Products and the Impact of manufacturing Changes on Product Comparability. De Biol (Basel), Karger, 2005; 122: 130-144.
- [4] Tomaszewski JP, Rusello DR. Drug Regulatory Affairs. En Lieberman Herbert A, Rieger Martin M, Banker Gilbert S. Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse
- [5] Systems. Vol. 3, 2nd Edition. Marcel Dekker, Inc., USA. 1998. p. 513.
- [6] Milstien J. Regulation of vaccines: Strengthening the science base. Journal of Public Health Policy, 2004; 25: 190-196.
- [7] Zoon K.C. Well-Characterized Biotechnology Products: Evolving to Meet the Needs of the 21st Century. Dev Biol Stand (Basel), Karger, 1998; 96: 3-8.
- [8] S. W. Junod. Looking back and forward: The upcoming centennial of the 1906 Pure Food and Drug Act. *Update, 2005*; Jan – Feb: 54-55. <http://www.fdpi.org>.
- [9] PE 009-2 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, 2001. <http://www.picscheme.org>.
- [10] PE 009-2 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, 2004. <http://www.picscheme.org>.
- [11] Health Product and Food Branch Inspectorate. Health Canada. Good Manufacturing Practices Guidelines. Therapeutic Products Guidelines. 2002, Version 2. <http://www.hc-sc.gc.ca/hpfbdgpsa/inspectorate>.
- [12] World Health Organization. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and Related Materials. Volume 2: Good Manufacturing Practices and Inspection. Geneva, 1999. <http://www.who.int>.
- [13] European Commission in the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practices. 1998. <http://www.emea.eu.int>.
- [14] Food and Drug Administration Modernization Act. 105th Congress of the United States of America. First Session. January 7th, 1997.
- [15] Guidance for Industry BACPAC I: Intermediates in Drug Substance Synthesis Bulk Actives Post approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. U.S. Department of Health and Human Services. FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). February, 2001.
- [16] Willig S. Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals: A Plan for Total Quality Control from Manufacturer to Consumer. 5th Edition. Marcel Dekker, Inc. USA. 2001. p. 104 – 105.
- [17] Dumitriu HI. Good Drug Regulatory Practices. A Regulatory Affair Quality Manual. Interpharm Press, Inc., USA. 1998. p. 3-89.
- [18] Guidance for Industry. Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations (*DRAFT GUIDANCE*). U.S. Department of Health and Human Services. FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Center for Veterinary Medicine (CVM). Office of Regulatory Affairs (ORA). September, 2004.
- [19] Garnick RL. Biologics 2000 – Comparability of Biotechnology Products. Dev. Biol. (Basel), Karger, 2002; 109: 3-8.
- [20] Williams RL. The Pharmacopeial Perspective in Accelerating the Development and Availability of Biologicals and Biotechnological Products – derived Products. Dev Biol (Basel), Karger, 2002; 109:137-142.
- [21] Petriciani J. A global view of comparability concepts. Dev Biol (Basel), Karger, 2002;109: 9-13.
- [22] Moos M Jr. Regulatory philosophy for comparability protocols. Dev Biol (Basel), Karger, 2002;109: 53-56.
- [23] Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. Nat Biotechnol 2004; Nov;22(11): 1383-91.
- [24] Biologics 2000 – Comparability of Biotechnology Products. Hyatt Washington Hotel, Washington DC, U.S.A, June 4-7, 2000. <http://www.iabs.org>.
- [25] International Association for Biologicals <http://www.iabs.org>.
- [26] Schenerman MA, Hope JN, Kletke C, Singh JK, Kimura R, Tsao EI, Folena-Wasserman G. Comparability testing of a humanized monoclonal an-

- tibody (Sinagis) to support cell lines stability, process validation, and scale-up for manufacturing. *Biologicals*. 1999 Sep; 27(3):203-15.
- [28] Dinowitz M. Viral safety and clearance evaluation—implications for process change and comparability. *Dev Biol (Basel)*, Karger. 2002; 109: 121-6.
- [29] International Conference on Harmonization Guidance Document ICH Q5A. Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin. International Conference on Harmonization Guidance. <http://www.ifpma.org/ich5q.html>, y en el Federal Register (USA), 1997; 63, No 185, 51074 <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.
- [30] International Conference on Harmonization Guidance Document ICH Q5D. Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological / Biological Products. Disponible en www.ifpma.org/ich5q.html, y en el Federal Register (USA), 1997, 62, No 85, 24311- 24317 <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.
- [31] FDA Guidance Document. Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. USA, 1997, 62, No 40, 9196-9197. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.
- [32] EMEA guidance document. Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses. March, 1996 <http://www.emea.eu.int/pdf/human/bwp/026895en.pdf>.
- [33] Murby, M. *et al.* Upstream strategies to minimize proteolytic degradation upon recombinant production in *Escherichia coli*. *Protein Expres Purif*, 1996; 7: 129–136.
- [34] Yang, M. and Butler, M. Effects of ammonia on CHO cell growth, erythropoietin production, and glycosylation. *Biotechno Bioeng* 2000; 68: 370–380.
- [35] Kumarasamy, R. *et al.* An enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for quantitation of adducts of granulocyte–macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) and human serum albumin (HSA) in stressed solution mixtures. *Pharm Res* 1994; 11: 365–371.
- [36] Lai, MC, Topp, EM. Solid-state chemical stability of proteins and peptides. *J. Pharm Sci* 1999; 88: 489–500.
- [37] Wang W. Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals. *Int J Pharm* 1999; 185: 129–188.
- [38] Liu DT. Deamidation: a source of microheterogeneity in pharmaceutical proteins. *Trends Biotechnol* 1992; 10: 364–369.
- [39] Storrer PL *et al.* Epoetin α and β differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol* 1998; 100: 79–89.
- [40] Wadhwa M, Hjelm Skog AL, Bird C, Raghnammar P, Lilljefors M, Gaines-Das R, Mellstedt H, Thorpe R: Immunogenicity of GM-CSF products in patient undergoing combination therapy with GM-CSF. *Clin Can Res* 1999; 5:1353.
- [41] Meager A, Wadhwa M, Bird C, Dilger P, Thorpe R, Newsom-Davis J, Willcox N: Spontaneously occurring neutralizing antibodies against Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) in patients with autoimmune disease. *Immunology* 1999; 97:256.
- [42] Wadhwa M, Meager A, Dilger P, Bird C, Dolman C, Gaines-Das R, Thorpe R: Neutralizing antibodies to granulocyte macrophage colony stimulating factor, interleukin-1 α and interferon- α but not other cytokines in human immunoglobulin preparations. *Immunology* 2000; 99:113.
- [43] Dorr RT. Clinical properties of yeast derived versus *Escherichia coli*-derived granulocyte–macrophage colony-stimulating factor. *Clin Ther* 1993; 15: 19–29.
- [44] Runkel L. *et al.* Structural and functional differences between glycosylated and non-glycosylated forms of human interferon- α (IFN- α). *Pharm Res* 1998; 15: 641–649.
- [45] Josic D. *et al.* Degradation products of factor VIII which can lead to increased immunogenicity. *Vox Sang* 1999. 77, 90–99.
- [46] Ryff J-C. Clinical investigation of immunogenicity of interferon α -2 α . *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17, SS29–SS35.
- [47] Rudick RA. *et al.* Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon α -1 α in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) *Neurology* 50, 1998; 1266–1272.
- [48] Brass CA. Efficacy of interferon monotherapy in the treatment of relapsers and non responders with chronic hepatitis C infection. *Clin Ther* 1998; 20, 388–397.
- [49] Foerder CA, Rogge MC. *Biologics 2000 – Enbrel® (Etanercept)*. *Dev Biol (Basel)*, Karger, 2002; 109: 99-102.
- [50] Rup B. *Biologics 2000 – Immune Response to Recombinant Factor IX (BeneFIX®) and Recombinant B Domain Deleted Factor VIII (Refacto®)*. *Dev Biol (Basel)*, Karger, 2002; 109: 103- 106.
- [51] Demonstration of Comparability of Human Biological Products Including Therapeutic Biotechnology Derived Products. FDA, USA. Marzo, 1996. <http://www.fda.gov>.

- [54] Guidance for Industry - Changes to an Approved Application: Biological Products. FDA, USA. Julio, 1997. <http://www.fda.gov>.
- [55] Guidance for Industry - Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products. FDA. Julio, 1997. <http://www.fda.gov>.
- [56] Hayakawa T. Biologics 2000 - Comparability of Biotechnology Products. Dev Biol (Basel), Karger, 2002; 109: 27-40.
- [57] Hayakawa T, Ohta M, Kawasaki N. Biologicals beyond 2000: Challenge for Quality Standard in an Evolving Field. Pharmaeuropa Special Issue. 2000; 87-102.
- [58] Hayakawa T. Comparability of biotechnology products and cell substrates. Proceedings of the 10th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA), 2002, 24-27 June; Hong Kong, PRC.
- [59] Ridgway A. Comparability of biotechnology products and cell substrates. Proceedings of the 10th International Conference of Drug regulatory Authorities (ICDRA), 2002, 24-27 June; Hong Kong, PRC.
- [60] Ridgway A. Biologics 2000 – A Canadian Perspective on Assessing Comparability of Biotechnology Products. Dev Biol (Basel), Karger, 2002; 109: 41-48.

Tabla 1. Desarrollo de los productos biotecnológicos. Puntos de atención.

1980	2000
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de líneas celulares inmortalizadas • Caracterización analítica de las proteínas • Impurezas derivadas del sistema hospedero • Reproducibilidad del proceso • Contaminación viral y por micoplasmas • Perfiles de impureza del producto • Estabilidad • Especificaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • BSE • Contaminación viral y por micoplasmas • Costos • Diseño de los ensayos clínicos • Asociaciones, colaboraciones • Programas de monitoreo de la seguridad de los pacientes • Consideraciones éticas (protocolos de ensayos clínicos)

Tabla 2. Ejemplos de etapas del proceso de un biotecnológico que pueden ser susceptibles de cambio.

Etapas del Proceso	Ejemplos de Cambios
Sistema de expresión	Nuevo banco maestro de células (BMC o BMP), distinto al clón inicial
Fermentación / proceso de cultivo	Cambio de sitio, cambio en el escalado, u optimización del proceso
Purificación	Adición, sustitución, eliminación, modificación de un paso específico
Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)	Definición de lote, estrategia de unión
Formulación y llenado	Excipientes, ciclo de liofilización
Producto terminado	Sistema envase / cierre

Tabla 3. Principales guías ICH utilizadas en los estudios de comparación.

Guía	Tema	Impacto en
Q5A	Seguridad viral	IFA
Q5B	Estabilidad genética	IFA
Q5C	Estabilidad	IFA y producto
Q5D	Substratos celulares	IFA
Q6B	Especificaciones	Producto
S6	Seguridad pre-clínica	Producto

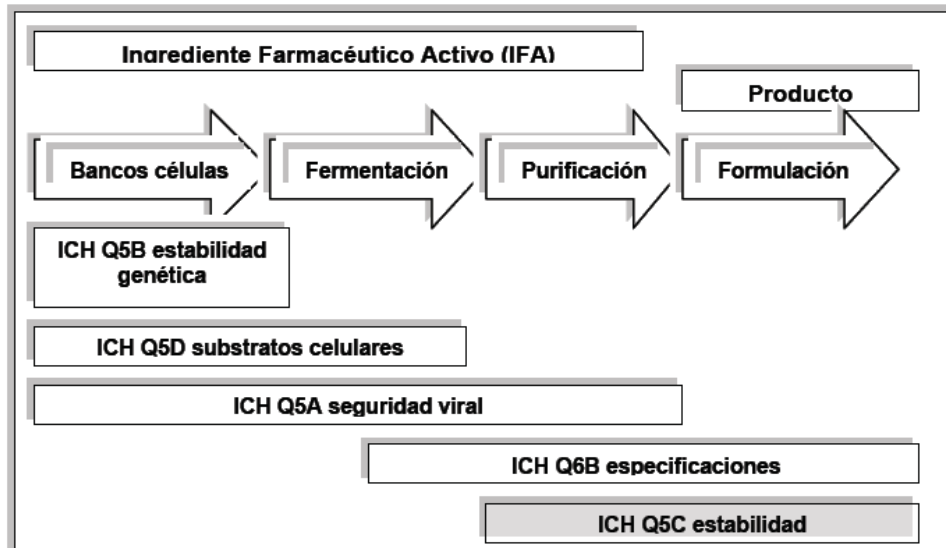


Fig. 1. Proceso de producción de un recombinante y las guías ICH.

Investigación-Desarrollo

ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE LA GENERALIZACIÓN DEL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTES EN EL CECMED

Lic. Danay Mora Pascual, Lic. Juliette Escoto López, MSc. Yanet Hechavarría Núñez

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

Resumen

La liberación de lotes es el proceso de revisión de cada lote individual de un producto registrado antes de su aprobación para su posterior comercialización. El proceso de deliberación de lotes es realizado por la Autoridad Reguladora de medicamentos (ARM) a todas las vacunas, productos derivados de la sangre y a otros productos biológicos, en este último caso a solicitud del productor y cuando la autoridad así lo considere.

En este trabajo se efectúa la evaluación y el diagnóstico del proceso establecido en el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos mediante el análisis de la base legal y organizativa, de acuerdo a los indicadores aprobados por la OMS en junio del 2004; consulta a especialistas de otras ARMs y revisión bibliográfica. Se describe también la estrategia seguida para implementar las recomendaciones resultantes del diagnóstico.

Palabras Claves: Liberación de Lotes, funciones básicas, indicadores OMS.

Introducción

Los medicamentos han constituido siempre un componente importante de la vida del hombre y de las organizaciones sociales. Su papel es esencial para prevenir enfermedades, proteger y preservar la salud. Sin embargo, el acceso a los medicamentos es una de las problemáticas que enfrentan las autoridades sanitarias, especialmente en regiones caracterizadas por la pobreza y un alto índice poblacional. Países de África, Asia, América Latina y el Caribe constituyen algunos ejemplos. En aras de

solucionar esta situación, algunos organismos internacionales (UNICEF), así como organizaciones no gubernamentales han dirigido su trabajo a garantizar medicamentos vitales a estas poblaciones, como las vacunas, mediante la adquisición a países productores y su posterior suministro.

Debido al impacto de la utilización de las vacunas en las tasas de mortalidad y morbilidad, sobre todo en la población infantil y con el objetivo de garantizar su calidad, seguridad y eficacia, la Organización Mundial de la salud (OMS) brinda a UNICEF y otras agencias de Naciones Unidas un servicio para determinar la aceptabilidad de estos medicamentos. Para ello se establece el proceso de precalificación de vacunas, caracterizado por un sistema que incluye la revisión de varios aspectos relacionados con el proceso de fabricación y control, la aplicación de las Buenas Prácticas de Producción por parte de los fabricantes y la evaluación de la fortaleza de la Autoridad Reguladora de medicamentos (ARM) del país productor, basado en el cumplimiento de las seis funciones básicas, entre las que se encuentra la liberación de lotes.

La función liberación de lotes se define como un control independiente de cada lote producido, para asegurar que cumple con los criterios de calidad, seguridad y

eficacia aprobados en el registro de medicamentos [[1]]. Es realizada por la ARM en la mayoría de los países, aunque puede ser ejecutada por el Laboratorio Nacional de Control. Todos los lotes de vacunas y de productos derivados de la sangre son sometidos a este proceso y en el caso de otros productos biológicos, como los anticuerpos monoclonales, se efectúa a solicitud el productor o cuando la ARM así lo establezca. El proceso se basa, no solamente en la revisión de los resultados de los controles realizados al producto final, sino que incluye también la evaluación de las condiciones del proceso de fabricación, debido a la variabilidad inherente de los sistemas biológicos y a que se trata de moléculas complejas, no siempre químicamente definidas. Es necesario destacar que en el caso de las vacunas, el control de su calidad, seguridad y eficacia adquiere especial relevancia puesto que van dirigidas en su mayoría, a una población sana, fundamentalmente niños.

Con el propósito de asesorar a las ARMs de países importadores de vacunas en el establecimiento de un sistema regulador y en el desarrollo de las seis funciones básicas, la OMS ha preparado varios documentos como el publicado en 1999 “Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica” [[2]]. Este documento incluye una lista de las funciones críticas, con la descripción de los indicadores, los cuales tiene como finalidad permitir la evaluación del desempeño de la ARM y ayudar a los países a elaborar planes para obtener acceso a los aporte técnicos necesarios, como el entrenamiento.

En junio del 2003, el CECMED, ARM de Cuba, recibió una inspección de la OMS siendo evaluada en base a indicadores ya establecidos (tabla 1), pero en junio del 2004 los indicadores fueron modificados

(tabla 2). Teniendo en cuenta lo anterior y con vista a la próxima evaluación del CECMED por la OMS, como parte del proceso de precalificación de la vacuna recombinante contra la Hepatitis B, Heberbiovac-HB[®], es necesario evaluar y diagnosticar el estado de cumplimiento de la función liberación de lotes en base a los nuevos indicadores.

En este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo general:

- la evaluación y diagnóstico del proceso de liberación de lotes en la ARM.

Y como objetivos específicos:

- Análisis de los indicadores y subindicadores establecidos por la OMS en junio del 2004.
- Evaluación y diagnóstico de la función Liberación de Lotes en el CECMED de acuerdo a los nuevos indicadores establecidos.
- Desarrollo de la estrategia de implementación de las recomendaciones resultantes del diagnóstico.

Materiales y Métodos

Para lograr los objetivos propuestos, la ejecución del trabajo se concibió de la manera siguiente:

1. Revisión y comparación de los nuevos indicadores para vacunas con relación a los del 2003.

Con el objetivo de identificar los nuevos elementos incorporados y determinar cuáles se consideran críticos, en la primera etapa del trabajo los indicadores modificados y publicados en junio del 2004, fueron comparados con los indicadores antes existentes, en base a los cuales el CECMED ya había sido evaluado.

2. Evaluación de la base legal y organizativa del proceso de liberación de lotes del CECMED con relación a los nuevos indicadores; diagnóstico y recomendaciones.

Para verificar el alcance y determinar hasta que grado se cumplía con los nuevos indicadores se realizó la revisión y el análisis de toda la base legal y organizativa del proceso.

Los documentos a revisar fueron:

- a. Resolución Ministerial: RM 171/2000 [[3]].
- b. Regulación 19/2000 “Requisitos para la liberación de elotes de vacunas” [[4]].
- c. Procedimiento: PNO 06.007 edición 01 “Liberación de Lotes” [[5]].
- d. Instructiva: I: 06.007 “Comunicación vía correo electrónico con los solicitantes de trámites” [[6]].
- e. Instructiva: I: 06.001 “Elaboración de los registros de evaluación para la liberación de lotes” [[7]].

3. Implementación de medidas para dar cumplimiento a las recomendaciones.

Los resultados del diagnóstico fueron analizados entre los especialistas responsables de la actividad, con el fin de establecer un plan de medidas para cumplimentar e introducir a la práctica las recomendaciones. El proceso de análisis tuvo como base también las consultas realizadas a especialistas en el tema de la ARM de Alemania “Paul Erlich Institute”, la revisión de materiales publicados por la OMS [[1] [2] [8]], así como procedimientos establecidos por las ARMs: Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) [[9]] y la Dirección General de Medicamentos en Canadá (Health Canada) [[10]].

Resultados y Discusión

En junio del 2003, el CECMED fue inspeccionado por la OMS para evaluar el grado de implementación de las seis funciones básicas, según lo establecido en los indicadores vigentes. Como resultado, la actividad de liberación de lotes obtuvo la máxima calificación (Fig. 1), dado el cumplimiento de los indicadores y subindicadores, gracias a la estrategia [[11]] trazada a partir de las recomendaciones de la inspección anterior en el año 2000.

Pero, en junio del 2004, se reunió un grupo de expertos para la revisión de estos indicadores y su adecuación de acuerdo a las necesidades y los nuevos retos existentes para las ARMs. De esta reunión resultaron varias recomendaciones y un documento [[8]] propuesto para aprobación e implementación, en el cual se modifican los indicadores, identificando aquellos cuyo cumplimiento sería considerado crítico.

De la revisión y comparación de los nuevos indicadores con relación a los establecidos en el 2003, se detectaron diferencias como se muestra en la Tabla 3.

De la Tabla 3 puede resumirse que el documento del 2004, al detallar cada indicador en los aspectos a considerar para cumplimentar, facilita su comprensión, así como su implementación. Además, al clasificar los subindicadores en críticos y no críticos, permite establecer un orden de prioridades para el desarrollo de la función.

Con relación a la revisión de la base legal y organizativa establecida en el CECMED para este proceso (ver Tabla 4), aunque se constató que la mayoría de los elementos referidos en los indicadores estaban incluidos en la documentación existente, se detectaron algunos aspectos sobre los cuales debía enfatizarse, por ejemplo:

- La base legal no ampara la liberación de productos hemoderivados, ni de otros biológicos, los cuales se están liberando actualmente.
- La regulación 16/2000 debe declarar de forma explícita la necesidad de basar la evaluación en la revisión del protocolo resumido, pues en estos momentos sólo puede inferirse debido a que se hace referencia al mismo en el documento.
- La política de ensayo y la frecuencia no aparece definida como tal, debido a que se condiciona a la capacidad de ensayo, la historia de la consistencia del producto y la capacidad de almacenamiento de muestras.
- En la instructiva para la elaboración de las listas de chequeo no se define claramente la información que deben recoger estos registros, en consecuencia, no existe homogeneidad.
- No se describen de forma explícita las situaciones en que procederán las exenciones, pues sólo se mencionan algunos ejemplos (catástrofes o emergencias) de cuando no se realizará el proceso de liberación.
- Debe establecerse un sistema que permita comprobar si la documentación generada y archivada como constancia de un proceso de liberación realizado es adecuada.
- Deben revisarse los aspectos relacionados con los gráficos de tendencia, la incorporación de valores para el análisis, los períodos y números de lotes a agrupar y cómo se conservará esta información.

En cuanto a los aspectos que no están incluidos, específicamente la necesidad de revisión continuada de los lotes y diálogo científico con los fabricantes sobre aspectos de calidad de los lotes, aunque se realiza, no está definido en que casos debe

efectuarse, ni la documentación que debe quedar como constancia.

Por otra parte, a partir del diagnóstico resultante de la evaluación del proceso de liberación de lotes del CECMED y de las consultas efectuadas a especialistas de otras ARMs, así como de la revisión de los procedimientos establecidos para desarrollar su función, se identificaron una serie de recomendaciones, las cuales fueron verticalizadas hacia dos medidas fundamentales:

1. Modificar y actualizar la base legal y organizativa del proceso.
2. Efectuar un taller con representantes de los organismos e instituciones relacionadas con el proceso de liberación de lotes (productores, importadores, distribuidores).

Entre las tareas desarrolladas para complementar la primera medida se encuentran:

- Ampliación del alcance de la regulación 19/2000 para incluir los productos hemoderivados y los otros biológicos, estos últimos en caso de solicitud del fabricante o cuando el CECMED así lo establezca.
- Nuevo sistema de certificación de lote, de modo que se evite la liberación de un lote más de una vez y permita certificar los lotes a utilizar en el territorio nacional.
- Modificación de la instructiva que establece cómo elaborar los registros de evaluación, estableciendo diferentes acápites en correspondencia con las principales etapas del proceso de producción (materiales biológicos de partida, fermentación, purificación, llenado) y subdividirlos a su vez, para que se refleje información característica de cada producto.

Además, se agrupan los registros de evaluación por líneas de productos (vacunas, hemoderivados, otros biológicos), de forma que se garantiza la uniformidad y se facilita el proceso de aprobación de las modificaciones.

Respecto a la realización del taller con los productores, importadores y distribuidores, fueron analizados los comentarios emitidos a la propuesta de actualización de la Reg.19/2000, durante la fase de circulación externa. Los principales comentarios estuvieron relacionados con el nuevo sistema de certificación, el tiempo de evaluación, las exenciones del proceso y la documentación a presentar en caso de desviaciones, no conformidades, cambios menores y reprocesos.

De este taller se resume que debe analizarse nuevamente el sistema de certificación propuesto, pues al proponer evaluar la etapa de etiquetado y estuchado solo para lotes que circularán en el territorio nacional, surgía la duda con relación a la vacuna Heberbiovac, ya que el sistema anterior había sido evaluado por la OMS y podían existir divergencias de criterios. Otro aspecto importante fue considerar la ampliación de los criterios de exención para incluir el proceder en casos de desastres naturales o epidemias.

Conclusiones

1. El análisis comparativo realizado entre los indicadores del 2003 y los del 2004 permitió identificar los nuevos elementos incluidos.
2. La evaluación de la base legal y organizativa del CECMED para el proceso de

liberación de lotes de acuerdo a los nuevos indicadores permitió detectar los aspectos sobre los cuales había que trabajar para perfeccionar el proceso.

3. Mediante la estrategia trazada fue posible implementar las recomendaciones resultantes del diagnóstico y desarrollar un taller con representantes de las partes involucradas en el proceso, cuyas recomendaciones permitirán arribar a una regulación colegiada y acorde a la realidad nacional.

Referencias Bibliográficas

- [1] World Health Organization-Department of Vaccines and Biological; "Training manual: Licensing, lot release, laboratory access", 2001.
- [2] OMS; "Reglamentación de vacunas: Desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica", 1999.
- [3] MINSAP; Resolución 171 "Requisitos para la liberación de lotes de vacunas", 2000.
- [4] CECMED; Regulación 19/2000 "Requisitos para la liberación de lotes de vacunas", 2000.
- [5] CECMED; PNO 06:007 "Liberación de lotes", edición 01, 2002.
- [6] CECMED; I: 06.007 "Comunicación vía correo electrónico con los solicitantes de trámites", edición 01, 2004.
- [7] CECMED; I: 06:001 "Elaboración de los registros de evaluación para la liberación de lotes", edición 01, 2002.
- [8] OMS; Indicadores para vacunas, junio 2004.
- [9] EMEA; "Control Authority Batch release of vaccines and blood products", 2004.
- [10] Health Canada; "Guidance for Sponsors: Lot Release Program for Schedule D (Biologic) Drugs", 2005.
- [11] Duque E y cols; "Perfeccionamiento de las listas de chequeo para la liberación de lotes de vacunas", InfoCECMED, 2004, 99.
- [12] Cuba - presentation debriefing NRA follow up June 2003.

Tabla 1. Indicadores para la función de Liberación de Lotes establecidos en el 2003.

1. Liberación de lotes basado como mínimo en revisión del protocolo (obligatoriedad de la presentación del protocolo resumido como parte de las especificaciones para la adquisición de vacunas).	Base legal que sostenga el proceso de liberación de lotes y la emisión del certificado de liberación. Evaluación que incluye la revisión del protocolo resumido para todas las vacunas.
1. Procedimientos escritos para el proceso de liberación de lotes (listas de chequeo, guías)	Listas de chequeo y/o PNOs desarrollados y usados para la revisión del protocolo resumido: Existencia de las listas de Chequeo. Guías/Instrucciones para la evaluación del protocolo resumido de lote.
2. Acceso a la documentación de registro del producto, reportes de laboratorio, informes de inspecciones, quejas en caso de problemas.	Expediente de registro del producto disponible cuando sea necesario. Reportes de inspecciones de Buenas Prácticas de Fabricación disponibles cuando sean necesarios. Acceso a reportes de quejas y ESAVI cuando sea necesario. Acceso a reportes de laboratorio cuando sea necesario.
3. Mantener registros actualizados de datos de liberación de lotes para el análisis de tendencia.	
4. Criterios escritos para la exención de la liberación de lotes.	Base legal para la exención. Obligatoriedad de la liberación de lotes.

Tabla 2. Indicadores para la función de Liberación de Lotes establecidos en el 2004.

1. Sistema de Liberación de Lotes	<p>Base legal para realizar la actividad de liberación de lotes y emisión del certificado.</p> <p>Basado como mínimo en la revisión del protocolo resumido de producción y control.</p> <p>Liberación aplicable a todas las vacunas.</p> <p>Política sobre la aceptación de criterios de liberación realizado por otra ARM.</p> <p>La presentación del protocolo es obligatorio y forma parte de las especificaciones para la adquisición de vacunas.</p> <p>Política de ensayo y frecuencia con que se realizan.</p> <p>Personal calificado</p>
2. Procedimientos escritos para el proceso de liberación de lotes (listas de chequeo, guías)	<p>Guías, modelos de certificados, listas de chequeo y procedimientos desarrollados y empleados en la revisión de los protocolos resumidos.</p> <p>Criterios de aceptación definidos.</p> <p>Procedimientos de reporte de información y/o retroalimentación.</p> <p>Procedimientos escritos para la exención de la liberación de lotes.</p>
3. Acceso a la documentación relacionada con el producto.	<p>Acceso al expediente de Registro aprobado y actualizado (ej: Modificaciones al Registro).</p> <p>Acceso a reportes de reacciones adversas consecutivo a la inmunización .</p> <p>Acceso a los datos del laboratorio.</p> <p>Acceso a los informes de inspección, quejas y reclamaciones</p>
4. Mantener registros actualizados de lotes liberados.	<p>Registros adecuados de lotes liberados.</p> <p>Análisis de la consistencia lote a lote.</p> <p>Revisión continuada de los lotes y diálogo científico con los fabricantes sobre aspectos de calidad de los mismos.</p>

Tabla 3. Comparación de indicadores 2003 vs 2004.

Parámetro	Documento 2003	Documento 2004
Basado como mínimo en la revisión del protocolo resumido.	Indicador que establecía la obligatoriedad de revisar el protocolo resumido (información sobre el proceso de producción y control de cada lote) para la evaluación de los lotes.	Pasa a ser un indicador dentro del indicador Sistema de Liberación de Lotes, donde se establecen los elementos a considerar para la implementación del sistema.
Procedimientos escritos para el proceso de liberación de lotes.	Indicador que establecía la necesidad de contar con PNOs, listas de chequeo, guías.	Se mantiene como indicador pero se subdivide en diferentes acápite.
Acceso a la información del producto como soporte al proceso de liberación de lotes.	Indicador que planteaba la necesidad de tener acceso a toda la información generada sobre un producto durante el proceso de registro o resultantes de las inspecciones de BPP o post-comercialización.	Pasa a ser el indicador Acceso a la información del producto, como soporte al proceso de liberación de lotes. La documentación necesaria se detalla en forma de subindicadores.
Registro actualizado de lotes liberados.	Indicador referido a la conservación de registro de lotes liberados, pero involucraba varios aspectos a los cuales no se hacía referencia.	Indicador subdividido en: Adecuados registros de lotes liberados. Análisis de consistencia lote a lote. Revisión continuada de los lotes y diálogo científico con los fabricantes sobre aspectos de calidad de los lotes.
Criterios escritos para la exención de la liberación de lotes.	Indicador referido al establecimiento de criterios de obligatoriedad para el proceso, así como de exoneración legal u oficial.	Pasa a ser un subindicador dentro del indicador Procedimientos escritos para el proceso de liberación de lotes.

Tabla 4. Resultados del análisis de la base legal – organizativa según los indicadores del 2004.

Indicador	Subindicador	Critico		Incluido		
		Sí	No	Sí	(Referencia)	No
Sistema de liberación de lotes.	1	x		x	RM 171/2000	
	2	x		x	Reg.19/2000	
	3		x		Reg.19/2000	
	4		x		Reg.19/2000	
	5	x				x
	6	x		x	Reg.19/2000	
	7	x				
Procedimientos escritos para el proceso de liberación de lotes.	1	x		x	PNO 06.007, I:06.001	
	2		x		PNO 06.007	
	3		x	x	I:06.007	
	4		x	x	Reg. 19/2000	
Acceso a la información del producto como soporte al proceso de liberación de lotes.	1	x		x	PNO 06.007	
	2		x	x	PNO 06.007	
	3		x	x	PNO 06.007	
	4		x	x	PNO 06.007	
Registro actualizado de los lotes liberados	1	x		x	PNO 06.007	
	2		x	x	PNO 06.007	
	3		x			x

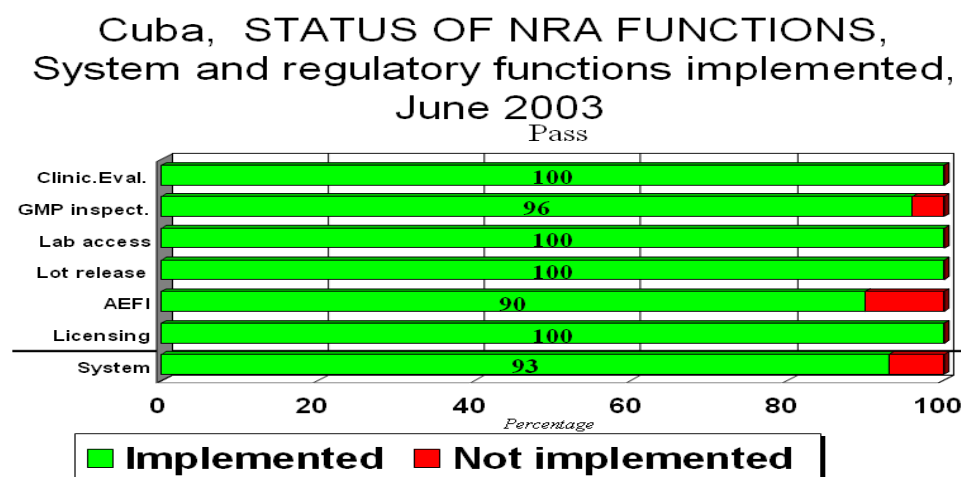


Fig. 1. Resultados de la evaluación del CEMED por OMS en el año 2003 [13].

CONTROL DE IMPORTACIONES DE MEDICAMENTOS: RESULTADOS DE SU IMPLEMENTACIÓN

M. Sc. Rodrigo Pérez, Lic. Dayanira Ortega

Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM)

Resumen

El mecanismo y el método de control más seguro y eficaz para evitar la entrada de medicamentos, con carácter comercial, sin Registro Sanitario u otro tipo de Autorización Sanitaria que se utiliza actualmente en el mundo, es el Control de Importación, ya que este constituye una barrera que involucra a la Aduana y a la Autoridad Reguladora de Medicamentos, lo que impide el paso al país de aquellos productos que no dispongan de la correspondiente autorización emitida por las autoridades sanitarias.

La aplicación de este Control, a partir de la puesta en vigor en Enero del 2004, del Reglamento para el Control Sanitario de Importaciones de Medicamentos de Uso Humano, ha demostrado que constituye un mecanismo que garantiza un adecuado control sobre los medicamentos que se importan y sentó las bases para su posterior aplicación a los Diagnosticadores, así como a los medicamentos que entran al país en calidad de donativos.

Entre los objetivos del trabajo se encuentran la presentación de los resultados de la implementación y aplicación por parte del CECMED del "Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos de Uso Humano", así como las dificultades en la ejecución de este control.

Para la realización de este trabajo se utilizó la información disponible en la base de datos diseñada para el Control de Importaciones y se confeccionaron tablas con los datos obtenidos a partir del análisis y procesamiento de las Solicitudes de Autorización de Importaciones de Medicamentos de Uso Humano presentadas en el Departamento de Secretaría, Archivo y Estadísticas del CEDMED.

Se presentaron los resultados de la implementación y aplicación del Sistema de Control de Importaciones desde el 16 de Enero hasta el 30 de Junio del 2005, mostrándose los principales importadores de medicamentos hasta la fecha, los Certificados de importación solicitados y aprobados o emitidos. Se determinaron los importadores que más solicitudes han presentado y el promedio de productos por solicitudes. Se analizaron comparativamente en iguales períodos de tiempo las autorizaciones de Registro y ACT, demostrándose la importancia del Control de Importaciones sobre la calidad, seguridad y eficacia de los productos que circulan en el territorio nacional.

productos que circulan en el territorio nacional. Se identificaron las principales causas de rechazo de las solicitudes, así como de retención y se presentaron los puntos críticos del control de importaciones.

Palabras Claves: control de importaciones de medicamentos.

Introducción

El Registro de Medicamentos es la autorización sanitaria que emite el centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos de la República de Cuba (ARMC) y que permite comercializar un medicamento en el territorio nacional.

El objetivo del Registro es disponer de información referente a la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que van a ser comercializados y constituye un prerequisite para introducir el medicamento en el mercado.

Los medicamentos que son necesarios para los diferentes planes de salud del país y no son producidos por la Industria Farmacéutica Nacional se importan por diferentes entidades existentes en el territorio nacional, las que deben contar con la Licencia Sanitaria para las operaciones de Importación de Medicamentos, para las cuales no existía, antes de la implementación del Reglamento para Control Sanitario de Importaciones de Medicamentos de Uso Humano, un mecanismo que garantizara que los productos que entraran al país tuvieran la

calidad, seguridad y eficacia acreditada por la ARMC.

El mecanismo y el método de control más seguro y eficaz que se utiliza actualmente en el mundo para evitar la entrada de medicamentos, importados con carácter comercial, que no dispongan de Registro Sanitario u otro tipo de Autorización Sanitaria, es el Control de Importación, ya que este constituye una barrera que involucra dos entidades de control como son la Aduana General de la República y la Autoridad Reguladora de Medicamentos.

Ante la situación que confrontaba el país de que a pesar de lo que establece la Ley de Salud, un alto porcentaje de los medicamentos que se importaban no disponían de Registro Sanitario es que el MINSAP tomó la decisión de establecer el control de importación y para ello facultó al CECMED a elaborar las normativas correspondientes.

La aplicación de este Control, se efectúa a partir de la puesta en vigor en Enero del 2004, del Reglamento para el Control Sanitario de Importaciones de Medicamentos de Uso Humano, el cual ha demostrado que constituye un mecanismo adecuado e idóneo para lograr el Registro de todos los medicamentos que se importan.

Considerando la importancia que refiere la implementación del Sistema de Control Sanitario de las Importaciones de Medicamentos y su estricto seguimiento, se realiza este trabajo para evaluar en una primera etapa su desarrollo, luego de un año y medio de su implementación.

Como objetivos de la investigación se propusieron:

- Presentar los resultados de la implementación y aplicación por parte del CECMED del “Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos

trol Sanitario de los Medicamentos de Uso Humano”.

- Analizar comparativamente el incremento de productos en el Registro de Medicamentos, así como de la Autorización de Comercialización Temporal (ACT), luego de la implementación de este Reglamento.
- Identificar las principales causas de rechazo de las solicitudes.
- Identificar las principales causas de retención de los productos.
- Identificar las mayores dificultades en la ejecución de este control.

Metodos

Para la realización de este trabajo se utilizó la información disponible en la base de datos diseñada para el Control de Importaciones y se confeccionaron tablas con los datos obtenidos a partir del análisis y procesamiento de las Solicitudes de Autorización de Importaciones de Medicamentos de Uso Humano presentadas en el Departamento de Secretaría, Archivo y Estadísticas del CECMED.

Para la evaluación de las solicitudes que aportan la información necesaria para este trabajo se consultaron las siguientes fuentes:

1. Sistema Estadístico del CECMED, donde se encuentran todos los productos que se han evaluado por la ARMC.
2. Base de datos de los Productos con Registro Sanitario y otros tipos de Autorización Sanitaria.
3. Base de datos de Control de Importaciones.

Una vez evaluadas las solicitudes, se determinó su aprobación o no en dependencia del cumplimiento de los requisitos es-

tablecidos en el Reglamento correspondiente.

Resultados

Según lo establecido por el “Reglamento para el Control Sanitario de Importaciones de los Medicamentos de Uso Humano”, los importadores presentan las solicitudes de certificados a las que se les realiza una evaluación previa, donde se comprueba la veracidad de los datos relacionados, si el producto dispone de Registro u otro tipo de autorización sanitaria, así como si el solicitante tiene la correspondiente licencia de importaciones aprobada y vigente. Si todo lo anterior concuerda con lo establecido se procede a confeccionar el correspondiente certificado de importación.

Las solicitudes recibidas y emitidas, luego de la puesta en vigor del Reglamento, se relacionan en la Tabla 1. Se evidencian los importadores reconocidos por nuestra Autoridad, así como las solicitudes presentadas y emitidas por semestre.

Como puede observarse, los mayores importadores son MEDICUBA y Turismo y Salud, correspondiendo más del 50 % de las solicitudes recibidas a MEDICUBA.

Se puede señalar que la diferencia que se observa entre las solicitudes recibidas y emitidas para el caso de MEDICUBA, se debe a que envían con antelación la solicitud sin declarar el número de embarque, ésta se evalúa y aprueba si no tiene dificultades y se le comunica al solicitante (MEDICUBA) que puede embarcar la mercancía, luego de conocer el número de embarque, lo hace llegar y es en ese momento que se emite el certificado de importación correspondiente: Esta es la causa por la que se tienen 94 solicitudes pendientes de emitirles el certificado.

La diferencia que puede apreciarse entre las solicitudes emitidas y recibidas en el caso de Turismo y Salud corresponde a solicitudes rechazadas y en el de Farmacuba a certificados pendientes de emitir.

Es de destacar, en el caso de Turismo y Salud, que no se trata de un importador reconocido legalmente, sino que importan a través de MEDICUBA, que lo autorizó a realizar los trámites de solicitud de sus certificados. Sin embargo, por corresponder una gran parte de dichas solicitudes a ellos, es que se decidió separarlo de MEDICUBA y así dimensionar la magnitud de lo que se ha recibido de dicha institución.

En la Tabla 2, se destaca por solicitante la cantidad de productos que ampara cada autorización. Se puede apreciar que la cantidad de productos que se pueden presentar en una sola solicitud de autorización es variable, pero esto es aceptable, siempre que vengan en el mismo embarque, como establece el Reglamento.

El promedio de productos por solicitudes varía en dependencia de las características del importador, es decir, el destino de la importación y como puede observarse dado que los mayores consumidores de medicamentos son el Sistema Nacional de Salud y Turismo y Salud en cada embarque y solicitud se incluye un elevado número de productos.

En el caso específico de Turismo y Salud la elevada cantidad de solicitudes y de medicamentos que éstas incluyen, se debe a lo siguiente:

- Un alto porcentaje de los medicamentos provienen de Zona Franca, que de hecho funciona como un almacén de Turismo y Salud, pero sin que dichos medicamentos hayan entrado al país.
- Exigencias y regulaciones que tienen establecidas y que le obligan a disponer

de bajas existencias de medicamentos en sus propios almacenes y farmacias.

El elevado número de solicitudes con pequeñas cantidades de un amplio surtido de medicamentos, significa una sobrecarga al sistema de control de importación y una afectación para dicha institución y para el CECMED, que tiene que procesarlas y aprobarlas.

Según establece el Reglamento para el Control Sanitario de Importaciones, para la emisión de los Certificados de importación que permiten la entrada al país de los medicamentos, los mismos deberán contar con alguna de las modalidades de autorización sanitaria establecidas, por lo que su implementación ha conllevado el incremento de las solicitudes de Registro y Autorización de Comercialización Temporal (ACT).

En la Tabla 3 se puede observar el comportamiento de la emisión de Certificados de Registro de Medicamentos y Autorizaciones de Comercialización Temporal entre el del 2002 a Junio del 2005.

Hasta el año 2002, período en que no estaba establecido el control de importación ni se había emitido por el MINSAP la indicación de establecerlo, se encontraban registrados en el país 1147 medicamentos de producción nacional y extranjeros y aunque no se disponían de datos exactos, aproximadamente un 50 % de los medicamentos de importación no contaban con Registro o con Autorización de Comercialización Temporal.

En ese año se otorgan un total de 88 autorizaciones sanitarias para productos de importación, una cifra que se correspondía con los promedios históricos de años anteriores.

En el año 2003, víspera de la implantación del control de importación de medicamentos y cuya creación le fue establecida al

CECMED por el Ministro de Salud Pública, se emitieron 135 Registros y 78 ACT para un incremento de 171 % y 885 % respectivamente, con respecto al 2002.

Esto se debió a que los importadores, las firmas farmacéuticas extranjeras y las comercializadoras estaban informadas de la próxima implementación de dicho control y de disposiciones transitorias emitidas por el CECMED relacionadas con la importación de medicamentos.

En el año 2004, en que comenzó a implementarse el control de importación, se emitieron 199 Registros y 329 ACT para un incremento de 252 % y 3655 % respectivamente, con respecto al 2002, año tomado como base del análisis.

Es de destacar que en el año y medio de implementación del control de importación se han emitido 276 Registros y 507 ACT para un total de 783 autorizaciones sanitarias, un incremento notable en relación con los promedios realizados en cualquiera de los años anteriores y este es, incuestionablemente, uno de los grandes éxitos del Control de Importaciones y demuestra y corrobora su efectividad como instrumento de control, que obliga a los fabricantes extranjeros a obtener el Registro Sanitario en la República de Cuba.

Otro elemento que muestra este incremento puede observarse en la Tabla 4, donde se detalla el promedio mensual de emisión de Registros y ACT en la etapa antes y después de la implementación del control de importación.

Como puede observarse, en el 2004 y en lo que va del 2005, el promedio mensual de ACT emitidas es entre 27 y 29 veces mayor que antes del 2002.

Esto ha significado un ritmo de trabajo que ha puesto a prueba la capacidad de organización, evaluación y respuesta del CECMED y un esfuerzo sostenido y digno

de destacar por parte del personal técnico y administrativo del Centro.

Otro aspecto de gran importancia es que con anticipación se pueden saber los fabricantes y productos que circularán en el territorio nacional, lo que da garantía de la calidad, seguridad y eficacia, corroborado por un análisis documental de cada uno de los certificados de análisis emitidos, una vez que los productos pasan el control de importaciones.

Uno de los pilares del sistema de control de importación, es el de aprobar las solicitudes y los certificados en todos los casos, para evitar estadía en Aduana, pero estableciendo la condición de retención de aquellos productos y lotes que presentan algún incumplimiento de lo establecido en el Reglamento o que el CECMED considere debe ser objeto de análisis previo a su distribución. Para comprobar como se comportó en este sentido el sistema, se hizo una revisión de los certificados emitidos; los resultados se reflejan en la Tabla 5.

Hasta el 30 de Junio del 2005, se han emitido un total de 2343 certificados de importación de medicamentos y en 50 de ellos se estableció la condición de retención, lo que representa el 2,13 %, una cifra que resulta baja y muestra un buen grado de cumplimiento de lo establecido en el Reglamento.

Una de las causas por la cual se emiten certificados con retención de los productos, es que algunos de ellos no cuentan con algún tipo de autorización sanitaria (solo han iniciado algún tipo de trámite), aunque se contratan y realizan los embarques y para evitar el tiempo de estadía se aprueba la importación, pero se retienen los productos hasta que sea liberado.

Otras de las causas es la no entrega de certificados de análisis de lotes para algu-

nos tipos en que los mismos se consideran como un elemento muy necesario para su liberación.

En la última tabla mencionada, puede observarse que el 97,5 % de los certificados han sido emitidos sin que se haya establecido la condición de retención, lo que es una prueba que en la actualidad la casi totalidad de los productos de importación cuentan con algún tipo de autorización sanitaria emitida por el CECMED, ya sea Registro o ACT, una situación, muy diferente a la existente antes del establecimiento del control de importación.

En la revisión previa que se le realiza a las solicitudes de certificados de importación recibidas hasta la fecha, se rechazaron un total de 20, siendo las principales causas de rechazo las siguientes:

- ✓ Productos vencidos sin renovar.
- ✓ Productos con fecha de vencimiento menor de 1 año y sin presentar carta donde se declare que lo utilizarán antes de la fecha de vencimiento.
- ✓ No declarar las cantidades del producto por lotes.
- ✓ No enviar certificados de análisis.

La cantidad de solicitudes rechazadas no representa ni el 1 % de las presentadas, lo que demuestra un alto grado de cumplimiento por parte de los importadores de lo que establece el Reglamento.

Con el objetivo de lograr la retroalimentación con respecto al Sistema de Control de Importaciones y por el poco tiempo de aplicación que el mismo tiene, se han realizado hasta el momento varios intercambios con los principales importadores, en este caso MEDICUBA y Cubanacán Turismo y Salud.

En dichas reuniones se han discutido las mayores dificultades que presenta el sistema, entre las que se destacan:

1. Dificultades por parte de algunos proveedores en la presentación de los certificados de análisis de los lotes, en el momento de la solicitud de la autorización de importación.
2. La problemática que se confronta con la entidad Cubanacán Turismo y Salud debido a la gran cantidad de solicitudes que presentan por las causas explicadas en el análisis de la Tabla 2. Esta situación crea algunas dificultades en el mecanismo de ejecución del sistema para dicha institución y el CECMED, aspecto que está en estudio para su solución.
3. La falta de posibilidades de declarar el número de identificación del embarque, por lo que se demora la emisión del Certificado de Importaciones correspondiente.
4. Períodos cortos de tiempo disponibles para la revisión y aprobación de las solicitudes, ya que muchas veces el importador solicita el permiso una vez que la mercancía ya está en aduana (en algunos casos con algún tiempo de estadía).
5. Falta de mecanismos y procedimientos para darle seguimiento a los productos que han sido objeto de retención en los almacenes de los importadores.

Se presentaron los resultados de la implementación y aplicación del Sistema de Control de Importaciones desde el 16 de enero del 2004 hasta el 30 de junio del 2005, mostrándose los principales importadores de medicamentos hasta la fecha, los Certificados de importación solicitados y aprobados o emitidos.

Se determinaron las solicitudes emitidas, así como la cantidad de medicamentos que ellas representan.

Se analizaron comparativamente en iguales períodos de tiempo las emisiones de Registro de Medicamentos y ACT, demos-

trándose la importancia del Control de Importaciones sobre la calidad, seguridad y eficacia de los productos que circulan en el territorio nacional y en el logro de lo que establece la ley, de que todos los medicamentos que circulan el país deben estar registrados.

Se muestra la situación de los productos retenidos por solicitudes y sus causas.

Se identificaron las principales causas de rechazo de las solicitudes, así como los puntos críticos del control de importaciones.

Referencias Bibliográficas

- [1] Ley No. 41 "Ley de la Salud Pública". Gaceta Oficial de la República de Cuba. No. 61, página 967. La Habana, 1983.
- [2] Resolución Ministerial No. 215 "Reglamento de la Inspección Sanitaria Estatal". MINSAP. 1988.
- [3] Resolución Ministerial No. 74 Prohibiciones establecidas para viajeros internacionales. MINSAP 17/3/1990.
- [4] Resolución Ministerial No 131 Modificación de la Resolución Ministerial No 74, autorizando la importación de hasta 10 kg a viajeros. MINSAP 17/3/1990.
- [5] Propuesta de Metodología para el Control de Importación de Medicamentos de Uso Humano. CECMED. 1995.
- [6] Directrices sobre los procedimientos de importación de productos farmacéuticos. SIT No. 863 OMS 1996. (Anexo 12).
- [7] Resolución Ministerial N° 164 Autorización de Comercialización Temporal. MINSAP. 1997.
- [8] Portaria No. 772 Procedimientos a serem adotados nas importações dos produtos e matérias primas sujeitos a controle sanitário. ANVISA. 1998.
- [9] Resolución Ministerial 169/2000 Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. MINSAP. 2000.
- [10] Resolución Ministerial 168/2000 Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. MINSAP 2000.
- [11] Resolución Ministerial No. 9/02 Reglamento para el control de importaciones de materias primas, medicamentos de uso humano, diagnósticos, cosméticos y artículos de uso personal

o domestico de origen animal o que contengan componentes de este origen. MINSAP. 2002.

[12] Resolución Ministerial No 232 Mecanismos para las solicitudes de Medicamentos que no se encuentran en el Cuadro Básico de Medicamentos

(CBM) del país (Medicamentos especiales). MINSAP.

[13] Resolución No. 83/03 Reglamento para el control sanitario de las importaciones de medicamentos de uso humano. CECMED.

Tabla 1. Solicitudes de autorización de importaciones recibidas y emitidas del 16 de enero de 2004 al 30 de junio de 2005.

SOLICITANTE	1er. Semestre 2004		2do. Semestre 2004		1er. Semestre 2005	
	Recibidas	Emitidas	Recibidas	Emitidas	Recibidas	Emitidas
MEDICUBA	393	343	471	455	395	367
Turismo y Salud	295	295	263	262	248	244
FARMACUBA	39	39	59	58	136	131
EMIAT	20	20	21	20	10	10
CIREN	11	11	16	16	18	18
EMIDICT	7	7	8	8	2	2
EMED	7	7	4	4	10	10
CIMEX	1	1	-	-	-	-
Oficina Historiador	1	1	1	1	2	2
TECNOTEX	-	-	-	-	1	1
SERVICEX	-	-	-	-	10	10
TOTAL	774	724	843	824	832	795

Tabla 2. Cantidad de productos autorizados por el control de importaciones.

SOLICITANTE	1er. Semestre 2004		2do. Semestre 2004		1er. Semestre 2005	
	Solicitudes Emitidas	Cantidad de productos	Solicitudes Emitidas	Cantidad de productos	Solicitudes Emitidas	Cantidad de productos
MEDICUBA	343	690	455	638	367	634
Turismo y Salud	295	1624	262	1550	244	1344
FARMACUBA	39	41	58	63	131	184
EMIAT	20	96	20	73	10	50
CIREN	11	143	16	33	18	150
EMIDICT	7	62	8	135	2	35
EMED	7	7	4	7	10	11
CIMEX	1	1	-	-	-	-
Oficina Historiador	1	1	1	2	2	6
TECNOTEX	-	-	-	-	1	3
SERVICEX	-	-	-	-	10	10
TOTAL	724	2665	824	2501	795	2427

Tabla 3. Comparación de productos registrados y con ACT (2002 – 2005)

Modalidad de registro / Año →	2002	2003	2004	2005
Registro	79	135	199	77
ACT	9	78	329	178
Total	88	213	528	155

Tabla 4. Promedio mensual de productos registrados y con ACT (2002 – 2005)

Modalidad de registro / Año →	2002	2003	2004	2005
Registro	6,58	11,25	16,6	12,8
ACT	< 1	6,6	27,4	29,6

Tabla 5. Certificados de importación emitidos con retención.

SOLICITANTE	1er. Semestre 2004		2do. Semestre 2004		1er. Semestre 2005	
	Total Emitidos	Con Retención	Total Emitidos	Con Retención	Total Emitidos	Con Retención
MEDICUBA	343	13	455	2	367	4
Turismo y Salud	295	-	262	-	244	-
FARMACUBA	39	-	58	7	131	23
EMIAT	20	-	20	-	10	-
CIREN	11	-	16	-	18	-
EMIDICT	7	-	8	-	2	-
EMED	7	-	4	-	10	-
CIMEX	1	-	-	-	-	-
Oficina Historiador	1	-	1	-	2	1
TECNOTEX	-	-	-	-	1	-
SERVICEX	-	-	-	-	10	-
TOTAL	724	13	824	9	795	28

DISEÑO DEL PROCESO DE MEDICIÓN, ANÁLISIS Y MEJORA PARA EL PERFECCIONAMIENTO DE LOS SERVICIOS EN LA AUTORIDAD REGULADORA DE MEDICAMENTOS

Lic. Gretel Frias Ferreiro; MSc. Ana Mayra Ysa Sánchez

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

El CECMED, tiene la misión de asegurar que los productos farmacéuticos disponibles tengan la calidad, seguridad y eficacia requeridas, ya sean importados o de fabricación nacional. Con vistas al perfeccionamiento de los servicios que brinda se ha propuesto el mejoramiento de sus procesos y el incremento en la satisfacción de sus clientes.

En este trabajo se presenta el diseño e implantación, en una primera etapa, del proceso de medición, análisis y mejora en el CECMED, para lo cual ha sido necesario el establecimiento de indicadores, criterios y métodos de medición que permitan la evaluación de la eficacia y la disminución de no conformidades.

En el desarrollo de este trabajo se elaboraron diferentes documentos y se utilizaron técnicas y herramientas como, trabajo en grupo, encuesta a clientes externos, diagrama de Pareto, de Ishikawa, de flujos y el software estadístico MINITAB, lo cual contribuyó de una manera importante al logro del objetivo propuesto.

Palabras claves: Proceso, indicadores de eficacia, no conformidades, satisfacción del cliente, quejas y reclamaciones, mejora continua.

Introducción

Las normas ISO 9000 del 2000, son una familia de normas que establece requisitos para implantar sistemas de calidad con el fin de lograr el aseguramiento externo e interno de la calidad. Estas normas, de sorprendente propagación a lo largo de la última década, proponen asegurar la calidad de los procesos y actividades de una organización, promoviendo la mejora continua y el logro de la satisfacción del cliente. En ellas se establecen especificaciones de aplicación voluntaria, elaboradas por el consenso de partes interesadas y basadas

en resultados de la experiencia y el desarrollo tecnológico [1-4].

Estas guías ISO 9000 se han impuesto en el panorama internacional y son utilizadas por las partes internas como base para el desarrollo de Sistemas de Gestión de la Calidad en las organizaciones y por las partes externas, incluyendo cuerpos de certificación, para evaluar la habilidad de las organizaciones para cumplir los requerimientos del cliente, los regulatorios y los de la propia organización.

Las empresas actuales que poseen un sistema con enfoque de proceso, de acuerdo a lo planteado en las normas ISO 9000 vigentes, se caracterizan por tener una estrecha relación entre la estrategia de la organización, su estructura y procesos, lo cual propicia un sistema dinámico dado por la identificación de los procesos necesarios para sus funciones y la clara definición de las interrelaciones e interdependencia entre cada uno de ellos, con el fin de lograr satisfacción del cliente interno y externo [5].

La industria farmacéutica no ha permanecido 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 [6].

El CECMED desde sus inicios ha velado siempre por cumplir la misión de toda Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM), que es asegurar que los productos

farmacéuticos disponibles tengan la calidad, seguridad y eficacia requerida, ya sean importados o de fabricación nacional, y para lo cual realiza funciones de evaluación, registro, inspección, control y vigilancia sobre la calidad de los medicamentos y diagnosticadores, así como controlar y exigir el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas [7].

Consciente de que lograr la satisfacción del cliente es requisito indispensable para el buen funcionamiento de su sistema de calidad, el área de Gestión de la Calidad de la ARM, se ha propuesto el diseño e implementación del sistema de medición, análisis y mejora así como el control y monitoreo efectivo de los procesos con el fin de lograr un incremento en la gestión de los mismos, en aras de obtener un adecuado desempeño de los servicios de forma eficaz, transparente y oportuno que brinde confiabilidad a los clientes.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, se realizó el presente trabajo que tiene como objetivos establecer las interrelaciones de los procesos existentes en el CECMED, diseñar el proceso de medición, análisis y mejora y sentar las pautas para la implantación del proceso diseñado.

Métodos

Para la realización de este trabajo se identificó y siguió un esquema de trabajo (ver Fig. 1) para el cual se partió del análisis y valoración del estado en que se hallaba el Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) del CECMED.

Se obtuvieron como resultados, que en el año 2002 como parte del SGC se encontraban:

- Instituidas la misión, visión y política de calidad del centro.

- Elaborados los objetivos de calidad para ese período.
- Confeccionada la matriz de responsabilidades con relación al SGC.
- Establecidas la auditorías internas de calidad.
- Identificados y diseñados los procesos correspondientes a los servicios identificados hasta el momento:
 - ✓ Proceso de Evaluación.
 - ✓ Proceso de Liberación de lotes.
 - ✓ Proceso de autorización de ensayos clínicos.
 - ✓ Proceso de Regulación.
 - ✓ Proceso de Vigilancia.
 - ✓ Proceso de Inspección Farmacéutica Estatal.
 - ✓ Proceso de Control analítico.

Estos procesos tenían sus representantes asignados y solo el de Evaluación refería algunos indicadores, de los cuales no todos respondían a la determinación de la eficacia del mismo. Aunque estos procesos estaban identificados, no se realizaba la medición de su eficacia y por consecuencia no se evidenciaba, en este sentido, el control del proceso ni la mejora del mismo sobre la base de la toma de medidas durante el proceso, según el comportamiento de su desempeño.

A esto se le añade además insuficientes mediciones de la satisfacción del cliente, revisiones por la alta dirección, así como el no adecuado seguimiento de las no conformidades detectadas.

Se pudo concluir de este diagnóstico que se impone la necesidad de establecer el análisis de:

- El comportamiento de las no conformidades detectadas.
- La satisfacción del cliente.
- Los indicadores de eficacia de los procesos.

Para el logro de este propósito se procede, en una primera etapa, a establecer las interrelaciones de todos los procesos y la descripción de los procesos claves, incluyendo sus indicadores y métodos de medición necesarios para monitorear la eficacia de los mismos, implementar la medición de satisfacción de los clientes a través de técnicas apropiadas (encuestas, entrevistas, atención a sus quejas y reclamaciones), establecer la evidencia documental de la investigación de las no conformidades, llevar a cabo la aplicación de acciones correctivas y el seguimiento de las mismas, para comprobar su efectividad, y finalmente diseñar el procesos de medición, análisis y mejora con el fin de conocer a cada momento el estado en que se encuentre el SGC, para la toma de medidas oportunas para el mejoramiento continuo de la calidad de los servicios.

Resultados y Discusión

Establecimiento de interrelación y documentación de procesos

Se identificaron los procesos de gestión y de apoyo, que conjuntamente con los ya descritos de realización (procesos clave), se representaron en un mapa de procesos (Fig. 2). Este diagrama se obtuvo del análisis realizado en grupos de trabajo donde se aportaron ideas y criterios sobre la representación más apropiada que expresara las relaciones existentes entre todos los procesos, así como las diferentes entradas y salidas de estos.

Una vez detallados los procesos se imponía documentar los mismos, para lo cual se seleccionó el formato de fichas de proceso (Fig. 3), donde quedan expresados de forma directa todos los aspectos relacionados con el proceso.

Actualmente se trabaja en la elaboración de la ficha de los procesos de realización

de la organización conjuntamente con los propietarios de los procesos seleccionados, dado que estos constituyen los procesos claves de la organización y son de prioridad por su influencia directa sobre la satisfacción del cliente. Las fichas de cada uno de estos procesos se encuentran o en fase de revisión final o en fase de introducción, lo cual consiste en la medición de los indicadores de eficacia propuestos para cada uno de ellos.

Diseño del proceso de medición, análisis y mejora

Para lograr obtener el diseño deseado se tuvieron en cuenta las actividades que tributan al proceso de medición, análisis y mejora, siendo estas:

1. Auditorías internas de calidad.
2. Control de producto no conforme y su tratamiento para erradicarlos en tiempo y evitar sus niveles de ocurrencia.
3. Toma de acciones correctivas y preventivas.
4. Satisfacción del cliente.
5. Atención a quejas y reclamaciones.
6. Análisis del comportamiento de los indicadores de eficacia de los procesos.

El único aspecto desarrollado y evidenciado de los mencionados son las auditorías internas iniciadas desde el año 2000, donde se daba especial atención a las no conformidades detectadas en las mismas, las acciones correctivas a emprender para suprimirlas y el seguimiento de estas para comprobar su cumplimiento.

Considerando lo anterior, se llegó a la determinación de desarrollar un sistema de medición, análisis y mejora que se nutriera no solo de los informes de auditorías realizadas, sino de información acerca de los servicios, a través de la percepción de los clientes, de los resultados de las mediciones a los procesos y de las evaluaciones de

los proveedores; o sea un sistema que brinde información constante y pertinente del estado del SGC, que se utilice como sensor para evaluar el nivel de eficacia de los servicios y por consecuencia la satisfacción de los clientes en las diferentes actividades que se realizan. En aras de lograr lo anterior el área de Gestión de la Calidad se planteó el cronograma de trabajo descrito en la Tabla 1.

Los resultados correspondientes al período de julio septiembre del año 2005 se muestran a continuación.

Se elaboraron los documentos:

1. Procedimiento PNO 00.005 Tratamiento de las no conformidades. Acciones correctivas y preventivas.

2. Instructiva I. 00.002 Atención a quejas y reclamaciones.

El anteproyecto de estos documentos fue circulado según el proceder establecido para toda documentación técnica elaborada en la institución, con la intención de tener criterios que pudieran aportar a la ejecución del mismo. Posteriormente, en un marco más amplio, se divulgó la información del futuro proceder ante no conformidades, la toma de acciones correctivas y preventivas y ante las quejas y reclamaciones que se reciban. La aprobación de estos procedimientos está a cargo de la alta dirección.

3. Diagrama de flujo y la ficha del proceso de medición, análisis y mejora, donde quedaron señalados los objetivos del proceso, las salidas y entradas con sus respectivos clientes y proveedores, los indicadores de eficacia así como los recursos necesarios y documentación implicada, entre otros aspectos (Fig. 4).

Implantación del proceso medición, análisis y mejora. Resultados obtenidos en la primera etapa. Resultados del análisis de las quejas y reclamaciones

Se recopilaron los datos históricos del registro de quejas y reclamaciones del Centro, correspondientes a los años 2002, 2003, 2004, recogidos en el Departamento de Secretaría, Archivo y Estadísticas.

Los datos obtenidos revelan que todas las quejas registradas hasta el momento y que preceden, se corresponden con errores en las certificaciones emitidas por el CECMED para los diferentes trámites, entre otros, de:

- Inscripción, renovación y modificación del registro de medicamentos.
- Autorización y modificación de ensayos clínicos.
- Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas.
- Liberación de lotes.
- Autorización de comercialización temporal.

Estos errores se agrupan según tipo de naturaleza de la siguiente manera:

- Errores de formato en los certificados (F): dado por incompatibilidad de la información aprobada con la declarada en los certificados, en cuanto a textos y fechas incorrectas.
- Errores en la información técnica declarada en el certificado (IT): producto de la declaración de contraindicaciones de medicamentos, plazos de validez de medicamentos y composición farmacéutica no adecuados.
- Errores en la identificación del certificado (I): proporcionados por la declaración errónea de nombre del producto, tipo de certificado, alcance las licencias, número de registro del medicamento, fabricante.

- Otras (O): dados por no conformidades y la autorización de ensayos clínicos con errores.

Analizando los resultados (ver Tabla 2), se puede concluir que los errores asociados a la identificación en los certificados emitidos en la etapa que se analiza, es la principal causa de reportes de quejas a los servicios de CECMED, ésta representa un 57.4 %, o sea, un poco más de la mitad de todas las causas analizadas.

Con el fin de analizar qué causas pueden estar generando este error y trabajar en función de erradicarlas y disminuir el número de quejas por este motivo, se realizó una tormenta de ideas (brainstorming) entre especialistas seleccionados de los procesos implicados para finalmente representar, en un diagrama de causa-efecto, el orden de incidencia de las mismas (ver Fig. 5).

Estos elementos que inciden sobre el objetivo de estudio serán analizados en grupos de trabajo que se crearán en las subdirecciones, con el fin de obtener un plan dirigido a eliminarlas y/o disminuirlas.

Resultados del análisis de las encuestas

La encuesta se aplicó a 31 clientes externos nacionales y extranjeros y en ella se evaluaron los aspectos: atención directa al cliente, comunicación con el cliente y requisitos del servicio. Estos datos fueron procesados teniendo en cuenta la siguiente metodología:

1. Para cada aspecto general evaluado se consideró la máxima puntuación a obtener para los tres aspectos fundamentales que se evalúan siendo esta de 155, 124 y 62, para atención directa al cliente, comunicación con el cliente y requisitos del servicio respectivamente.

2. Se determinó la puntuación real considerando solo los valores de E (excelente) y B (bien).

3. Se estableció que si el 85% o más del total de puntos están en la clasificación de E y B se puede considerar que el cliente está satisfecho (debe cumplir esta condición para los tres aspectos).

Los resultados obtenidos de la encuesta aplicada en el período julio-septiembre del presente año se presentan en la Tabla 3.

De los resultados obtenidos se aprecia que sólo el aspecto de atención directa al cliente está por encima del 85%, no siendo así con la comunicación con el cliente que a pesar de encontrarse próximo al valor deseado no lo alcanza, y en cuanto a requisitos del servicio está por debajo de la puntuación establecida, es el aspecto identificado como más crítico de los servicios.

De lo anterior se puede concluir que el único aspecto con el que los clientes muestran más satisfacción es en la atención directa a ellos (se supera el 85% de los puntos posibles a obtener), por lo que al no cumplirse con 2 de los 3 aspectos evaluados, se obtiene que finalmente no es completa la satisfacción de los clientes de manera general con los servicios ofertados.

Este resultado es preliminar dado que la encuesta se continúa realizando para obtener la información más acertada con una muestra más representativa de los clientes reales del CECMED.

Conclusiones

Se logró el diseño del proceso de medición, análisis y mejora, lo cual facilitará la retroalimentación de los procesos y el perfeccionamiento de los servicios, se establecieron las interrelaciones de los procesos del CECMED a través del mapa de procesos, se comenzaron a realizar accio-

nes a los efectos de lograr la implementación del proceso diseñado.

Bibliografía

- [1] Normas NC ISO 9001:2000 Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos.
- [2] Instituto Tecnológico de Canarias. Introducción a los Sistemas de Gestión de la Calidad, 2001.
- [3] González García, Ma Trinidad. Las normas ISO 9000:2000 una apuesta de calidad para el futuro. Revista Forum Calidad 111/00, España.
- [4] Herrera Pérez, Juan Carlos. Norma de Calidad ISO 9001:2000. Disponible en www.calidad.org/public/articles. México. 2003.
- [5] Sitio web www.asq.org/learn-about-quality/customer-satisfaction.
- [6] Ysa Sánchez, Ana Mayra. Tesis de Maestría Diseño del Sistema de Gestión de la Calidad en la Autoridad Nacional de Control de Medicamentos, 2002.
- [7] Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de Medicamentos y Diagnosticadores. 2000.

Tabla 1. Programa de trabajo para la implantación del proceso medición, análisis y mejora.

Acciones	Responsable
Tratamiento de no conformidades, acciones correctivas y preventivas	Área Gestión de la Calidad
Atención a quejas y reclamaciones	Área Gestión de la Calidad
Diagrama de flujo del proceso medición, análisis y mejora	Área Gestión de la Calidad
Ficha del proceso medición, análisis y mejora	Área Gestión de la Calidad
Aplicación de encuestas de satisfacción a clientes externos	Área Gestión de la Calidad. Dpto. Secretaría, archivo y estadística
Atención a las quejas y reclamaciones presentadas al Centro	Área Gestión de la Calidad. Dpto. Secretaría, archivo y estadística
Establecer el proceder para no conformidades	Área Gestión de la Calidad
Realizar mediciones al proceso diseñado	Área Gestión de la Calidad
Establecer mecanismos para el procesamiento y análisis de datos	Área Gestión de la Calidad. Área Informática
Implementar la revisión por la Dirección del centro	Área Gestión de la Calidad. Dirección

Tabla 2. Resultados de los análisis de las quejas y reclamaciones.

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 3. Resultados obtenidos de la encuesta de satisfacción aplicada a clientes externos.

Aspecto.	Total de puntos entre E y B.	Puntuación obtenida (%)
<i>Atención directa al cliente.</i>	147	94.83
<i>Comunicación con el cliente.</i>	103	83.06
<i>Requisitos del servicio.</i>	49	79.03

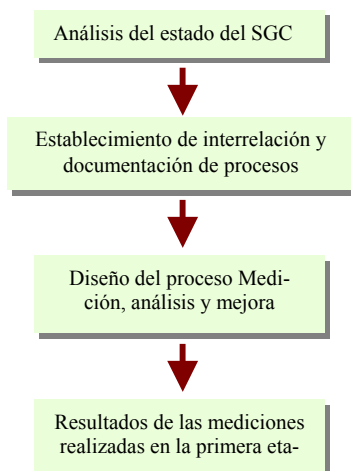


Fig. 1. Esquema de trabajo para realizar el trabajo presentado.

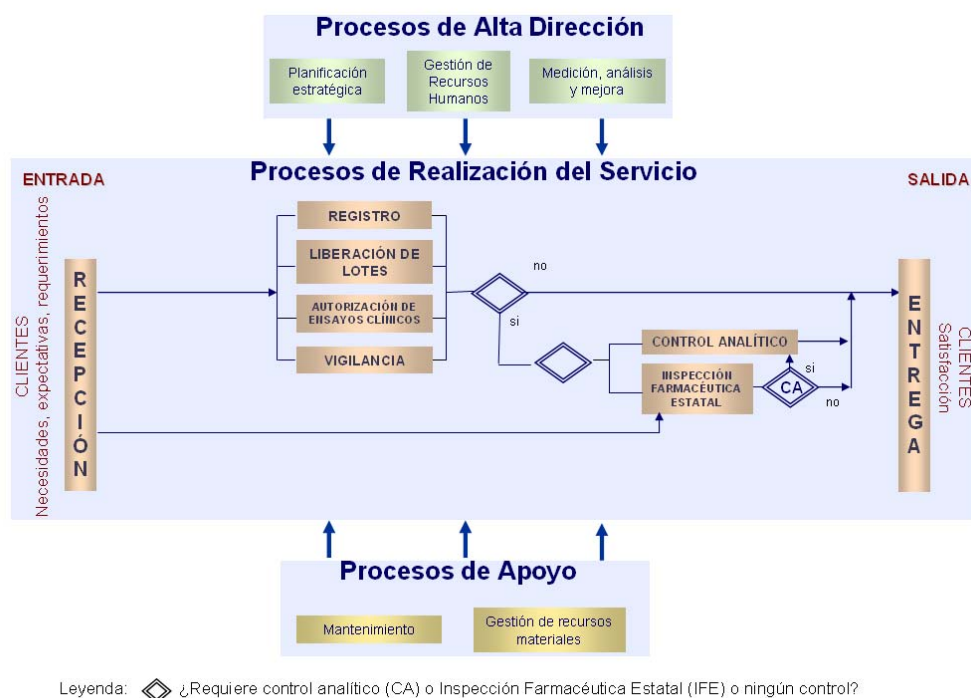


Fig. 2. Mapa de Procesos del CECMED.

 CECMED CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS Ministerio de Salud Pública de Cuba		FICHA DE PROCESO		Página		
				Edición		
				Fecha		
Proceso:						
Responsable:						
Clasificación: Gestión Operacionales Apoyo						
Objetivos:						
INICIO:						
Entrada:			Proveedor:			
Criterio de aceptación de entrada:						
Entrada			Criterio de aceptación			
FINAL:						
Salida:			Cliente:			
Criterio de aceptación de salida:						
Salida			Criterio de aceptación			
Documentación relacionada						
PNO	Registros	Instructivas	Especificación	Regulación	Normas	Leyes
Recursos necesarios						
Indicadores de Eficacia:						

Método de medición de la eficacia del proceso:

Resultados de las Autoevaluaciones

Acciones correctivas

	Elaborado por	Aprobado por
Nombre		
Cargo		
Firma		
Fecha		

Fig. 3. Formato de Ficha de Proceso.

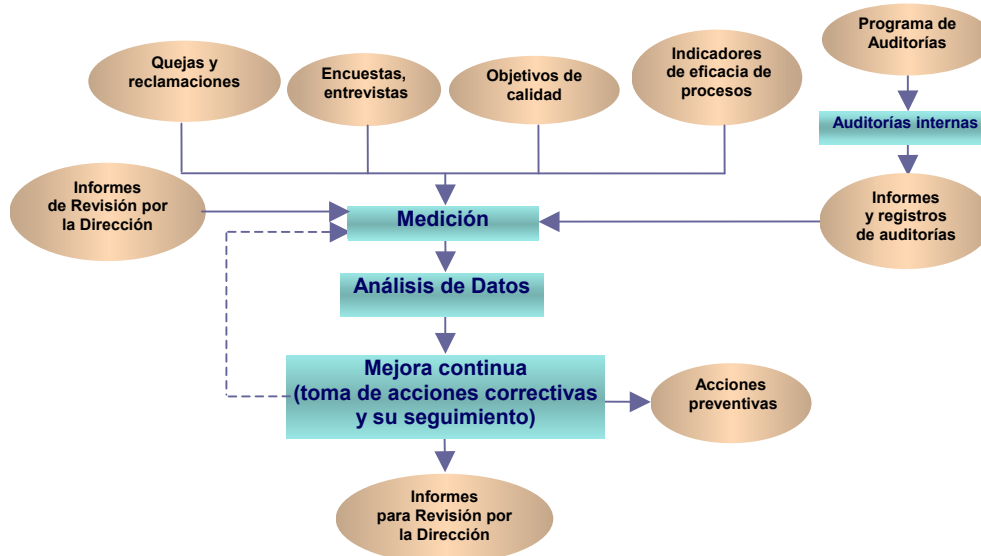


Fig. 4. Diagrama de Flujo del proceso Medición, análisis y mejora.

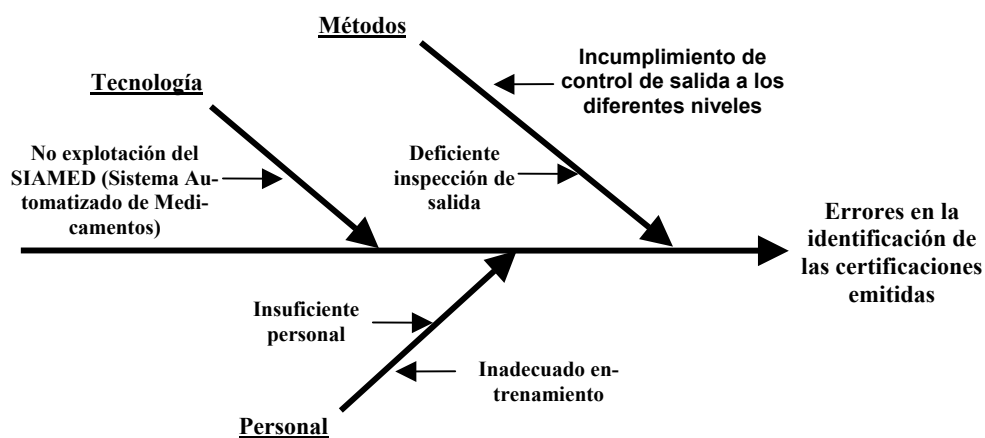


Fig. 5. Diagrama causa efecto del análisis de las quejas y reclamaciones

PRINCIPIOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO NO CLÍNICO DE SEGURIDAD SANITARIA Y MEDIOAMBIENTAL

MsC. Dra. Lázara Martínez Muñoz

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

La actual fase de actualización de la certificación de las instalaciones de ensayo es un momento ideal para revisar la regulación vigente, “Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de Calidad en los Ensayos Toxicológicos”, puesta en vigor mediante la Resolución Ministerial 152/92 del MINSAP.

La actualización de una regulación, necesariamente implica evaluar los antecedentes y en este trabajo se hace un apretado resumen del origen y evolución de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico en Cuba.

La Regulación del Buró Regulatorio para la Protección a la Salud 39/04 “Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental” adoptó en su contenido todos los elementos de los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, regulación de referencia internacional, con lo que se ha armonizado el pilar fundamental del Sistema de Calidad no clínico.

La versión cubana, especificó en su contenido aspectos relacionados con no conformidades en inspecciones previas y definiciones presentes en otros documentos, que contribuyen a la comprensión e introducción de actividades como las inspecciones a procesos e instalaciones, los estudios de campo y la protección animal. Esta Regulación se aplica a especialidades farmacéuticas de uso humano y veterinario, dispositivos y equipos médicos implantables, cosméticos, pesticidas y a los estudios ecotoxicológicos.

Palabras claves: Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico, Regulación.

Introducción

El desarrollo de productos novedosos cubanos, que han atraído la atención de los países europeos, de Canadá y Estados Unidos, obliga a tomar acciones para estar en condiciones de recibir cualquier tipo de escrutinio, propio de las actividades de verificación de las autoridades reguladoras.

El Programa de Calidad implementado en el país en la década de los 90, estuvo marcado por las limitaciones del período especial e inevitablemente fue necesario asumir concesiones, que permitieran involucrar a la mayor parte de las instituciones dentro de este proceso, que significaba un progreso dentro de la investigación-desarrollo de medicamentos.

La situación económica del país ha mejorado durante estos años y el nivel de competitividad de sus productos, está abriendo espacios en mercados internacionales relevantes. Ya se cuenta con especialistas con grados de Maestros y Doctores en Ciencias vinculados a la evaluación de seguridad, por tanto la actual fase de actualización de la certificación de las instalaciones de ensayo es un momento ideal para revisar la regulación vigente, “Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de Calidad en los Ensayos Toxicológicos”, puesta en vigor mediante la Resolución Ministerial 152/92 del MINSAP [1].

Evolución de las Buenas Prácticas de Laboratorio en Cuba

En la década del 90, con la creación del Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (en lo adelante CECMED) se promueve un movimiento nacional de transformación de los conceptos de control de calidad hacia el aseguramiento de calidad dentro de la Industria Farmacéutica.

También en el área preclínica se aprecia la necesidad de incorporarse al sistema internacional de las Buenas Prácticas de Labo-

ratorio no clínico (en lo adelante BPL), y con este objetivo se unifican los esfuerzos del CECMED, el Centro Nacional de Toxicología (CENATOX), la incipiente Sociedad Nacional de Toxicología, el Viceministerio de Ciencia y Técnica y especialistas de diferentes instituciones en la confección y ejecución del “Programa Nacional de desarrollo de la Toxicología” (en lo adelante Programa Nacional).

Este programa estuvo organizado en 5 direcciones fundamentales de trabajo y cuyos resultados se comentan a continuación:

1. Incorporación de las instalaciones de ensayos en una Red Nacional de Toxicología, tarea que se concretó con la creación de la Red en 1991 y tomó un nuevo enfoque con la acreditación de los laboratorios en 1994. Actualmente todos los profesionales de laboratorios de ensayos del país tienen conocimientos sobre BPL, aunque aún persisten grandes diferencias entre ellos en la comprensión y eficiencia de sus sistemas.
2. Fundación de la Sociedad Nacional de Toxicología, que aunque fue aprobada en 1993, desde 1991 comenzó a estructurarse a través de la organización en grupos de trabajo por tipos de estudios (teratogénesis, mutagénesis, etc.), y obtener resultados algunos de los cuales se mencionan en los acápites siguientes.
3. Introducción de las normativas de la Conferencia Internacional de Armonización (en lo adelante ICH) como referencia para la armonización nacional, a través de los grupos de especialidades creados desde 1991, como parte de lo que sería después la Sociedad de Toxicología, donde los grupos de teratogénesis, mutagénesis y carcinogénesis, realizaron una labor extraordinaria. Estos

grupos mantienen su actividad científica hasta estos días.

4. Invitación de expertos como la Dra. Adela Rosenkranz, el Dr. Antonio Vilumara, el Dr. Jorge Zapatero, entre otros, cuyas visitas a Cuba fueron subvencionados a través del inestimable apoyo brindado por la OPS a la ejecución del Programa Nacional y que entrenaron a una masa crítica de profesionales, que todavía hoy, se mantienen activos en su labor docente en temas de toxicología y BPL.
5. Organización de la Maestría en Toxicología Experimental, que desde 1993, comenzó sus actividades como cursos de postgrado y finalmente fue aprobada por el Ministerio de Educación Superior en 1998 y ya muestra como resultados alrededor de 41 Maestros que trabajan en la evaluación de seguridad a lo largo de todo el país.
6. Desarrollo del marco regulatorio, que permitiera la introducción y cumplimiento de las BPL en las instalaciones no clínicas y la certificación de las instalaciones de ensayo.

La regulación "Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de Calidad en los Ensayos Toxicológicos" [1], puesta en vigor en 1992, estaba basada en los Principios para las Buenas Prácticas de Laboratorio de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE, conocida como OECD por su denominación en inglés: Organisation for Economic Cooperation and Development), presentados por esta Organización en 1982 [2]. También en ese año se aprobó la Resolución 151/92 “Metodología para la realización de los Ensayos Toxicológicos” [3], que proponía la armonización de los aspectos básicos de los ensayos toxicológicos a realizar en el país.

Ambas regulaciones sirvieron de marco de referencia para la certificación de los laboratorios de ensayo que tuvieron el amparo legal, en 1994, con las Regulaciones 3 y 4 del 94 del CECMED [4-5], donde se plantea la obligatoriedad del Proceso de Acreditación de los laboratorios de ensayos para medicamentos y los mecanismos para realizarla.

Todo este movimiento educativo con relación a las BPL y las Resoluciones emitidas, promovieron desde 1992 la motivación por la implantación de las BPL. Este año y los siguientes fueron económicamente difíciles para el país y para poder mantener el Programa Nacional y la incorporación de los laboratorios al sistema de certificación, fue necesario realizar algunas concesiones de carácter transitorio, como fueron los niveles de acreditación. Más elementos sobre esta fase de certificación pueden encontrarse en el trabajo de diploma “Cultura de Calidad y Acreditación de los Laboratorios de Ensayos Toxicológicos” [6] Estas alternativas evitaron el desánimo y permitieron mantener el movimiento en función de incorporar las BPL, lo que representaba un importante paso de avance.

En 1994, el área de evaluación preclínica del CECMED, como parte de las actividades de seguimiento del Programa Nacional, realizó una revisión de los procesos de implementación de las Buenas Prácticas de Laboratorio en 12 de los 17 laboratorios interesados en implantar sus BPL y se evidenció, una tendencia dispersa en estos procesos y un grupo de dificultades que se presentan en la Tabla 1.

Estas dificultades son lógicas si se tienen en cuenta lo incipiente que resultaba todo este movimiento en el país en medio de una crisis económica. No obstante, fue no-

table realmente la masividad y entusiasmo con que fue acogida esta tarea.

Inmersos en toda esta dinámica y con la intención de contribuir a la organización del proceso de implantación en 1995 se publicó un texto “Método para la Implantación de las Buenas Prácticas de Laboratorio” [7], como parte de las actividades del Forum de Ciencia y Técnica, donde se trató de contribuir a organizar este proceso, mediante un enfoque de proyectos y en la opinión de los que lo aplicaron contribuyó a organizar el trabajo de implantación.

Ha pasado más de una década desde el inicio del proceso de gestión de calidad en los laboratorios no clínicos, la industria farmacéutica ha continuado su avance a pasos agigantados y ya se cuenta con medicamentos únicos a nivel mundial que han despertado el interés en mercados de impacto económico y se cuenta con personal calificado que puede asumir estándares cualitativamente superiores.

Por tanto, es un momento apropiado para superar las deficiencias que se pudieron generar como consecuencia de la depresión económica de los años 90 y actualizar la regulación del país acorde al sistema internacional de las BPL.

Materiales y Métodos

Se revisaron los documentos nacionales e internacionales relacionados con los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico. Se identificaron las limitaciones que presentaba la Regulación 152/92 “Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de Calidad de los Ensayos Toxicológicos” y se evaluó el alcance que debía tener la nueva propuesta acorde a las nuevas estructuras organizativas.

En la Fig. 1 se describen de forma esquemática los detalles del proceso de actualización de la regulación.

Resultados y Discusión

Actualización de la regulación “Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental”

Se revisaron las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico de la FDA [8] y la recopilación de preguntas y respuestas más frecuentes realizadas en relación con esta regulación [9-10], los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio de la OECD [11] y los correspondientes documentos de consenso [12-15].

Para elaborar la Regulación “Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de Calidad en los ensayos toxicológicos” [1], se tomó en su momento como referencia la Regulación de la OECD [2] vigente en ese momento y que databa de 1981. Es decir que esta referencia tiene más de 24 años y además ha sido derogada por esa entidad.

La Regulación 152/92 cumplió su rol y estuvo en correspondencia con el momento y el entorno en que fue emitida y representó un importante paso hacia delante. Fue extremadamente útil en función de la organización de las instalaciones de ensayo y motivo el interés en la superación en estos temas de los profesionales relacionados a la evaluación de seguridad. Sin embargo, con respecto al estado del arte nacional e internacional de los tiempos actuales, resulta no sólo obsoleta, sino un obstáculo para continuar el desarrollo de las BPL en Cuba.

Algunas consideraciones superficiales ponen en evidencia su obsolescencia. Por ejemplo, su título es innecesariamente redundante, pues relaciona Buenas Prácticas y

garantía de calidad implicando conceptos equivalentes, por cuanto las BPL llevan implícita la garantía de calidad, porque todas las acciones que se realizan deben conducir a este objetivo.

Otro aspecto negativo de su título, esta relacionado con el alcance, que lo limita a los estudios toxicológicos, lo cual es un error conceptual, por cuanto los estudios farmacocinéticos y la farmacología de seguridad, también deben cumplir con estas regulaciones.

Pero además, las BPL no son solo aplicables a estos estudios. Como se vio en las secciones precedentes también se aplican a los estudios de seguridad ambiental [11,16], que además, es un tema que en estos últimos años es objeto de gran atención.

La regulación “Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de Calidad en ensayos toxicológicos” estaba constituida de 4 secciones:

Información preliminar, donde se presentaba una breve reseña de la evolución de las BPL hasta ese momento y daba una explicación del uso que debía tener este documento en el contexto nacional.

Como expresión de las necesarias concesiones y la inmadurez en esa etapa, se menciona expresamente “en dependencia del desarrollo del centro o laboratorio al que se aplique el control de calidad, será mayor o menor el desarrollo de algunos acápites, es decir, que este documento es solo una guía u orientación que cada cual adapta a sus condiciones y necesidades”. Este párrafo emite conceptos y orientaciones inaceptables. La calidad no admite términos medios y las condiciones deben adaptarse para alcanzar las normas y no a la inversa.

Términos y definiciones: que no tuvo en cuenta todas las definiciones de la regula-

ción original y añadió algunas propias del lenguaje que se manejaban en el país en esa etapa, así por ejemplo se encuentra una definición de control de calidad, de plan de garantía de calidad y cambios en el contenido del concepto de Buenas Prácticas de Laboratorio, donde aparecen conceptos inaceptables en el contexto actual.

Buenas Prácticas de Laboratorio: En esta parte de la regulación, las responsabilidades del Director de la Instalación, y todas las otras responsabilidades no estuvieron claramente definidas y esto se hace evidente al comparlas con la Regulación de la OECD de 1981 [2]. Probablemente las deficiencias que se aprecian en el desempeño de las responsabilidades del personal, estén relacionadas con ésta limitación de la regulación.

Plan de Garantía de la Calidad que ofrece una lista de los documentos a considerar, pero que no menciona las inspecciones y auditorías internas, una de las actividades fundamentales del Programa de Aseguramiento.

Dentro del texto de la regulación, hay temas ausentes o tratados de forma superficial, que pueden correlacionarse con algunas de las deficiencias señaladas en la Tabla 1, como la actividad fundamentalmente dirigida hacia la escritura de procedimientos y la incomprensión de las responsabilidades del Director de la Instalación en relación con las BPL.

Estos comentarios demuestran la necesidad de la actualización de la regulación y de tomar decisiones con respecto a los documentos consenso [3,22-25] que han sido publicados, y que apoyan a los Principios de las BPL de la OECD, para realmente armonizar el sistema de BPL del país, con el resto del mundo.

Por otra parte, la regulación de los Principios de las BPL, es el eje de los Sistema de

verificación [2-17, 18-25] que a nivel internacional es la vía para el reconocimiento mutuo de resultados. Por todas estas razones, la actualización de esta Regulación es un aspecto imprescindible para que el sistema de calidad de los estudios no clínicos continúe su evolución.

Como resultado de las evaluaciones realizadas en este contexto se decidió:

- a. Desarrollar una Propuesta de regulación de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico, basada en los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio de la OECD.
- b. Ampliar el contenido de esa regulación con las regulaciones consenso, elaboradas posteriormente por los Comités de Expertos de la OECD en los aspectos donde en el pasado se presentaron dificultades de comprensión o dado el alcance que se otorgará a esta Regulación se precise ampliar en detalles.
- c. Incorporar de manera explícita, aspectos que han sido motivo de no conformidades en las inspecciones realizadas en estos años anteriores.
- d. Identificar las demás regulaciones que deben realizarse o adoptarse en este campo para estar en condiciones de firmar la Declaración de Aceptación Mutua de resultados como país no miembro de la OECD y considerarlas en las recomendaciones para trabajos posteriores en el mejoramiento del sistema nacional de las BPL.

El análisis de la Regulación 152/92 Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de la Calidad en estudios toxicológicos [1] llevó a considerar que la única opción era derogarla y plantear una nueva regulación que asumiera de manera lo más coherente posible, el documento de referencia adoptada por un gran número de países del mundo, en este caso los Principios de las

BPL de la OECD en su versión de 1998 [11] (en lo adelante regulación de referencia).

Tomando en cuenta el entorno científico-técnico nacional y los esfuerzos que realizan diferentes sectores del país en la protección medioambiental, se consideró oportuno ampliar el marco de esta regulación mas allá de los límites del sector medicamento y equipos médicos y que esta intención quedara incluso reflejada desde su denominación, y para facilitar este alcance se decidió que esta regulación fuera aprobada a nivel del Buró Regulatorio para la Protección a la Salud (BPS).

El resultado es la Regulación 39/04 “Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental” [26].

La regulación consta de 26 páginas y mantiene el formato de la regulación de la OECD, [3] tal y como se ha respetado en todos los países que han realizado su adopción. Su contenido está dividido en cuatro secciones: generalidades, términos y definiciones, Principios de las BPL y Bibliografía.

En el trabajo del CECMED se ha observado con frecuencia que los usuarios solo toman en consideración la regulación principal y muy pocas veces tienen igual manejo de las regulaciones relacionadas. Por tanto, la simple adopción de la regulación [11] no aseguraba llamar la atención hacia los demás documentos consenso [16, 12-15] que aportan información relevante para el desempeño de los Principios.

De manera que se optó por tomar la regulación de la OECD en su formato original y adicionar en su texto, las especificaciones que pudieran contribuir a superar algunas de las limitaciones que se han detectado en las inspecciones a las instalaciones

de ensayos y las autoevaluaciones realizadas por los laboratorios.

Descripción de la Regulación y adiciones introducidas

1. Nivel de aprobación. La regulación fue aprobada por el BPS, con el número 39/04 en noviembre del 2004. Este nivel de aprobación tiene la intención de dotarla de la posibilidad de cumplir su alcance dentro del sector salud y facilitar su referencia en otros sectores.

2. Título: Se denominó “Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental”. En el entorno europeo no es necesario la especificación de seguridad sanitaria y medioambiental, porque desde sus inicios este movimiento de las BPL, tuvo en consideración ese alcance. Sin embargo, ya que la regulación cubana previa [1] se limitaba erróneamente a los estudios toxicológicos, se consideró necesario desde su título dejar claro que se trataba de otro tipo de regulación con un alcance mayor.

3. Generalidades: En generalidades se expresan consideraciones tomadas del Prefacio y Alcance de la regulación de referencia. [11]. Aquí se expresa claramente que esta regulación incluye los estudios cinéticos y de farmacología de seguridad. Se aclara también que estas exigencias van dirigidas a la evaluación de seguridad de medicamentos de uso humano y farmacéutico, equipos y biomateriales implantables, desinfectantes, plaguicidas, aditivos de la alimentación humana y animal y sustancias químicas industriales. Finalmente, hace alusión expresa a los estudios realizados para evaluar el impacto en el medio ambiente de sustancias.

4. Términos y Definiciones: En este acápite se han realizado adiciones, reflejadas en los documentos consenso o para aclarar algunas menciones que se realizan en la

regulación de referencia y que sus autores dan por conocidas y otras que se adicionan por necesidades del entorno nacional. En la regulación de referencia las definiciones están organizadas por la organización de la instalación, los estudios y las sustancias; en el país se tiene la costumbre de buscar los términos por orden alfabético, por lo que se decidió respetar ese hábito, además de que para los otros sectores que serán usuarios de estos documentos, esta forma de organización es más asequible. A continuación se comentan algunos de los términos:

a. Cronograma de actividades: Este término no existe en la regulación de referencia. La adición está relacionada con la intención de fortalecer la actividad del Programa de Aseguramiento de Calidad. En las inspecciones realizadas se percibió que no siempre las inspecciones están dirigidas a las fases críticas de los estudios. Dado que se incorpora el Esquema Maestro a la regulación, la entrega del cronograma permitirá que el Programa disponga de los documentos necesarios para una programación apropiada de sus actividades de inspección y auditoría.

b. Esquema Maestro: Esta es una adición incluida en la regulación de referencia, que incluso fue señalada como deficiencia en la regulación previa de la OECD [4]. La adición fue muy oportuna, ya que en este entorno su ausencia está relacionada con la falta de eficiencia del Programa de Aseguramiento.

c. Estudio de campo: Esta definición es tomada del documento consenso correspondiente [3] y se añade para contribuir a la coherencia con el título y reiterar el alcance de la regulación y mejorar la comprensión de algunos puntos de la regulación donde se hace referencia a estos temas.

d. Archivo: se incluyó este elemento, para llamar la atención desde el primer momento hacia este importante aspecto, en ocasiones olvidado.

e. Estudio ecotoxicológico: Su inclusión vuelve a reiterar el interés en este tipo de ensayo. De todas formas la regulación de referencia define el término estudio, con lo que queda superada la limitación.

f. Inspecciones: El término aparece en la regulación de referencia, pero como en otros casos mencionados previamente, no ofrecen definiciones porque no lo consideran necesario. Aquí se adicionan los conceptos de cada tipo de inspección, expresados en la regulación correspondiente [22] y se esboza un concepto general de inspecciones.

5. Principios de las BPL

a. Organización de la Instalación de Ensayo y Personal

- Responsabilidades del Director de la Instalación. Se hacen menciones específicas de temas que han sido limitaciones en las inspecciones como son:
 - ✓ Organigrama de la instalación que identifique a las personas con responsabilidades hacia las BPL.
 - ✓ Asegurar las condiciones apropiadas de los archivos.
 - ✓ Asegurarse del mantenimiento del Esquema Maestro, se adiciona como forma de fortalecer este nuevo y necesario elemento.
 - ✓ Se menciona la necesidad de la existencia de procedimientos y reglas para las sustituciones de los Directores de Estudios y Especialistas principales, para superar la tendencia a sustituciones no totalmente justificadas y apropiadas que se aprecian en ocasiones.
- Responsabilidad del Personal involucrado en los estudios. Se insiste en la necesidad de entrenamiento para el manejo

de animales y de otros sistemas de ensayos propios de los estudios medioambientales.

- Responsabilidades del Personal de Aseguramiento de la Calidad.
 - ✓ Se le asigna la responsabilidad directa en el mantenimiento del Esquema Maestro.
 - ✓ Se puntualiza en la constancia de la verificación del Plan de Estudio.
 - ✓ Se amplía en aspectos relacionados con la Declaración de Calidad.

b. Sistemas de Ensayo

- Se hace referencia al manejo de especies salvajes como parte de los estudios medioambientales y la seguridad biológica y se puntualiza en su derecho a la protección.
- Se hace referencia a los sistemas invertebrados y vertebrados acuáticos, terrestres, como parte de los sistemas de ensayos posibles en estudios que deben cumplir ésta regulación.
- Se especifica la posición con respecto a los animales enfermos, a diferencia del manejo que ofrece la regulación de referencia.
- Se hace referencia a los ensayos alternativos, para llamar la atención a la consideración de las BPL en estos estudios. Lamentablemente la Regulación 39/04 se aprobó antes de la publicación en la página Web de la OECD, acerca de la aplicación de las BPL en los ensayos “in Vitro” (27).

c. Procedimientos Normalizados de Trabajo

- Se hace referencia a los procedimientos relacionados con la formación “in situ” del personal, que ha sido otra limitación encontrada en la documentación del personal.
- Se mencionan los procedimientos relacionados con el Esquema Maestro y la

planificación de inspecciones, auditorías y ejecución de las actividades.

- Se mencionan los procedimientos relacionados con la evaluación de proveedores.

d. Conducción del Estudio. En el contenido del Plan de Estudio se especifica que el contenido y formato relacionado con el uso y cuidado de los animales deben estar acordes con las exigencias establecidas por el Comité de Ética Institucional, en un intento por reforzar esta actividad y facilitar la armonización interna de los documentos.

e. Almacenamiento y Archivo. Se especifican las fechas de conservación de los materiales archivados.

Como se puede apreciar la regulación propuesta no realiza una simple adopción de la regulación de la OECD y se aprovecha el momento para resolver algunos problemas pendientes. De esta manera este documento se convierte en una herramienta metodológica que contribuye al perfeccionamiento del sistema de calidad de los estudios no clínicos.

Así, esta regulación representa una etapa intermedia de perfeccionamiento del Sistema, porque lo ideal es poseer una cultura de calidad e infraestructura que permita la adopción sin modificaciones de los Principios de la OECD. De acuerdo a las actividades planificadas para el futuro inmediato, las expectativas son en el próximo quinquenio poseer las condiciones necesarias para una simple adopción.

Esta etapa de transición, será favorecida por el Programa Nacional de Verificación del cumplimiento de las BPL, que está en fase de desarrollo y que es la actividad que respalda el reconocimiento mutuo de resultados.

La revisión detenida de los documentos consensó que pueden ser adoptados

sin necesidad de introducir modificaciones. La única acción que se requiere entonces, es incluirlos en las actividades de generalización, para motivar el interés en su consulta.

Conclusiones

1. Se dispone de la Regulación 39/04 "Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental", armonizada con los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico de la OECD, aprobada a nivel de Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, lo que facilita ampliar su alcance más allá del ámbito de los medicamentos.
2. El contenido de la Regulación incluyó especificaciones en correspondencia con problemas detectados en el país, por lo que su introducción contribuirá al mejoramiento del sistema nacional de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico.

Recomendaciones

Se recomienda la adopción de los documentos consenso que a continuación se relacionan:

1. OECD. Quality Assurance and GLP. OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 4 (Revised) ENV/JM/MONO (99)20 1999.
2. OECD. The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies. OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 8, 1999.
3. OECD "The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Applications of the Principles of GLP Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 11, 1999.

4. OECD. "Compliance of Laboratory suppliers with GLP Principles" OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 5, 1999.

5. OECD "The Application of the GLP principles to field studies" OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring. Number 6, 1999.

Referencias Bibliográficas

- [1] MINSAP Resolución 152/92 "Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de Calidad en ensayos toxicológicos" (MINSAP). 1992.
- [2] OECD. "Principles of Good Laboratory Practices". Decision of the Council concerning the Mutual Acceptance of Data for the Assessment of Chemicals. Anexo 2 (C81), 1982.
- [3] MINSAP Resolución 151/92 "Regulaciones metodológicas para la evaluación toxicológica preclínica de medicamentos". (MINSAP). 1992.
- [4] CECMED. "Regulación 3/94 Requisitos generales para la acreditación de laboratorios o instituciones que realizan evaluaciones toxicológicas preclínicas de medicamentos" 1994.
- [5] CECMED. "Regulación 4/94 Guía para la realización de la Inspección Estatal a los laboratorios o instituciones que realizan evaluaciones toxicológicas preclínicas de medicamentos con vistas a su acreditación" 1994.
- [6] Cruz García Y, Selema de la Morena G, Pérez Cristiá R, "Cultura de Calidad y Acreditación de los Laboratorios de Ensayos Toxicológicos". Trabajo de Diploma. Universidad de la Habana, IFAL, Ciudad Habana, 1999.
- [7] Martínez L; Ortega R, "Método para la implantación de las Buenas Prácticas de Laboratorio" Editora CIMEQ. ISBN 959-238-002-3, Ciudad Habana, 1995.
- [8] Department of Health and Human Services "Good Laboratory Practices for non-clinical laboratory studies" 21 C.F.R. Part 58. Sub chapter A 4-1-97 Edition June 1998 <http://www.nal.usda.gov/awic/legislat/21cfr97.htm> (abril 2005).
- [9] Lepore, PC. "Good Laboratory Practices Regulations: Questions and Answers" FDA. Washington DC, 1981.
- [10] Lepore, PC. "Good Laboratory Practices Regulations: Questions and Answers" FDA. Washington DC, 2001.
- [11] OECD. "OECD Principles of Good Laboratory Practice". Series on Principles of Good Laboratory Practice.

- tory Practice and Compliance Monitoring" No. 1, ENV/MC/CHEM (98)17. Paris, 1998.
- [12] OECD. Quality Assurance and GLP. OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 4 (Revised) ENV/JM/MONO (99)20 1999.
- [13] OECD. The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies. OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 8, 1999.
- [14] OECD "The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Applications of the Principles of GLP Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 11, 1999.
- [15] OECD. "Compliance of Laboratory suppliers with GLP Principles" OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 5, 1999.
- [16] OECD "The Application of the GLP principles to field studies" OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring. Number 6, 1999.
- [17] CEE, "Directiva 88/320/CEE, relativa a la inspección y verificación del cumplimiento de las BPL. 9 de Junio de 1988.
- [18] OECD. "Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits." Series Guidance for GLP Monitoring Authorities OECD/GD (95)67, 1995.
- [19] OCDE. "Lineamientos revisados para los procedimientos de verificación de la conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio". Monografía Medioambiental No. 110, 1995.
- [20] OCDE " *Lineamientos revisados para llevar a cabo las inspecciones de laboratorio y de auditorías de estudios*" Monografía Medioambiental No. 111, 1995.
- [21] OCDE, "*Lineamientos para la preparación de informes de inspección de BPL*". Monografía medioambiental No. 115, 1995.
- [22] OECD "Guías revisadas para el intercambio de información relacionada con los procedimientos nacionales de verificación de la conformidad con los Principios e las Buenas prácticas de Laboratorio" Anexo III a la Decisión C (89)87 revisado en C (95)8. Marzo de 1995.
- [23] OECD " Lineamientos para las Autoridades verificadoras de las Buenas Prácticas de Laboratorio, para la preparación de los informes anuales de las instalaciones de pruebas inspeccionadas Apéndice al Anexo III a la Decisión C(89)87 revisado en C(95)8. Marzo de 1995.
- [24] CEE. "Revised Guidance for the conduct of Test Facility Inspections and Study Audits" Anexo B de la Directiva 2004/9/EC del Parlamento y Consejo Europeo del 11 de Febrero del 2004.
- [25] Health Department. "Inspection: The United Kingdom Good Laboratory Practice Monitoring Authority (UK GLP MA)" Inglaterra, Londres 2004.
<http://www.mca.gov.uk/ourwork/ensurequalmed/inspectlabs.htm> (acceso 10 de abril 2005).
- [26] BPS "Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental" Regulación 39/04, del 2004 del Buró Regulatorio de Protección a la Salud. MINSAP. Consultar en <http://www.cecmec.sld.cu>
- [27] OECD. "The Application of the Principles of GLP to the *in vitro* Studies" Series on Principles of Good Laboratory Practices and Compliance Monitoring No. 14, Paris, November 2004. Disponible en Internet en el sitio (diciembre 2004): [http://applied.oecd.org/olis/2004doc.nsf/43bb6130e5e86e5fc12569fa005d004c/58d5c8b13297a995c1256f5c006008a7/\\$FILE/JT00174939.PDF](http://applied.oecd.org/olis/2004doc.nsf/43bb6130e5e86e5fc12569fa005d004c/58d5c8b13297a995c1256f5c006008a7/$FILE/JT00174939.PDF)

Tabla 1. Algunas deficiencias detectadas en las inspecciones realizadas en 1994.

<ul style="list-style-type: none">▪ Las Direcciones de muchas de estas Instituciones aún no tenían claridad en su responsabilidad para con las Buenas prácticas de Laboratorio.▪ Dificultades para lograr que se estableciera la independencia de la Unidad de Garantía de la Calidad.▪ Incorrecta apreciación y comprensión por parte de la Dirección, los Investigadores e incluso los miembros de la Unidad de Garantía de la Calidad de las responsabilidades inherentes al Aseguramiento y su responsabilidad con el Programa de Aseguramiento de la calidad.▪ Los organigramas y las responsabilidades del personal no sufrían modificaciones a tenor de las responsabilidades que exigían los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.▪ El proceso de implantación de las BPL, no era concebido como proyectos institucionales, por tanto resultaban caóticos y dispersos, con continuos retrocesos y rectificaciones y habitualmente carentes de los recursos financieros necesarios.▪ La tendencia general era a escribir múltiples Procedimientos Normalizados de Trabajo, para los cuales aún no había un formato nacionalmente definido, ni existía una previa valoración de que documentos eran realmente necesarios para la Institución.▪ Dificultades para lograr la plaza de una persona dedicada a la actividad de Aseguramiento, que no participara en los estudios que aseguraba. Rechazo por parte de los investigadores a realizar esta tarea desvinculada de la investigación.▪ Instalaciones para archivo ausente o carente de condiciones para conservar la documentación.

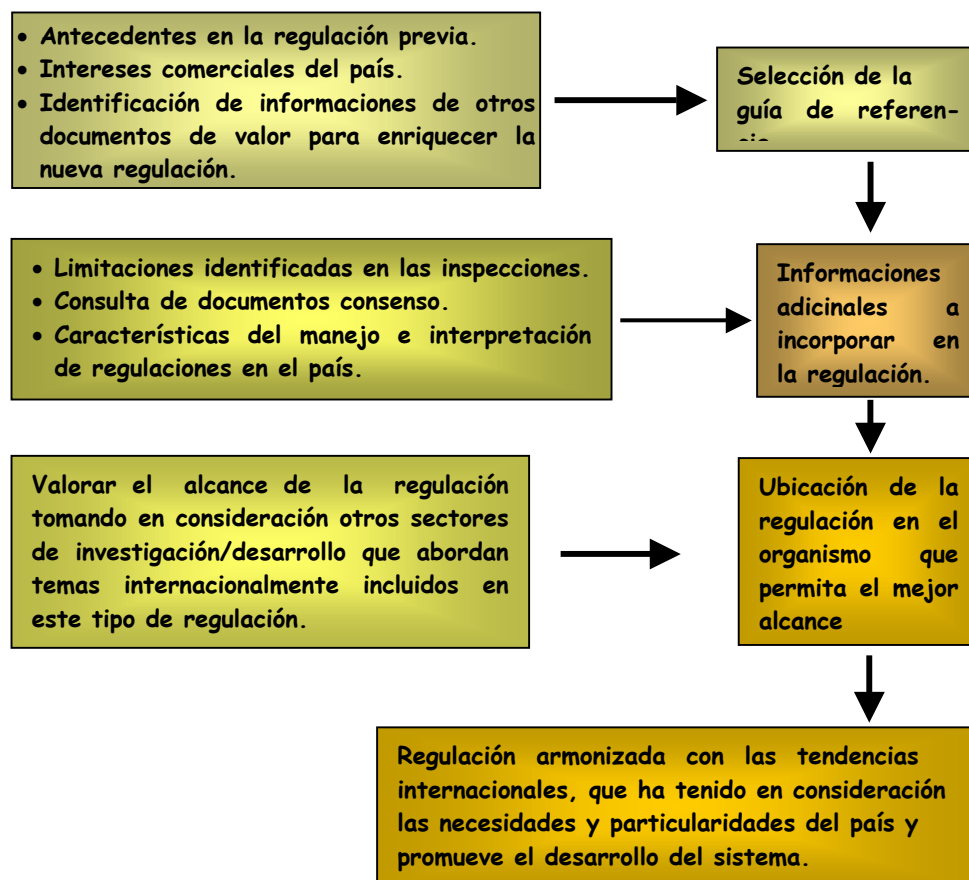


Fig. 1. Esquema del proceso de actualización de la regulación.

CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACÉUTICA: UNA ORGANIZACIÓN DE INFORMACIÓN AL SERVICIO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL

MSc. Ricardo Castro Armas, Lic. Ambar Suárez Fajardo

Centro de Información Farmacéutica (CINFA), Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM)

Resumen

Se presenta una descripción del papel del Centro de Información Farmacéutica como proveedor de servicios informativos del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, del Grupo Empresarial Químico-Farmacéutico y de otras entidades con perfiles afines. Se enuncian los antecedentes fundamentales de esta organización y del proceso de creación y consolidación de sus fondos documentales. Se describen los principales recursos de información, así como los servicios y productos informativos orientados a investigadores, directivos, especialistas y técnicos a partir del enfoque que presupone la consolidación de la biblioteca virtual del sector farmacéutico cubano como estructura informativa de amplio alcance y con posibilidades de soportar servicios especializados y dinámicos en función de la industria.

Palabras claves: Servicios de Información, Información de Medicamentos, Bases de Datos, Biblioteca Virtual Farmacéutica.

Introducción

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

En sus inicios, gran parte de los fondos documentales del antiguo Centro de Documentación de la Industria Médico-

Farmacéutica (IMEFA) fue heredada de los antiguos laboratorios farmacéuticos existentes en el país, los cuales fueron intervenidos por el gobierno en los primeros años del triunfo revolucionario [1]. A ellos se sumó una labor sostenida de selección, adquisición, intercambio de publicaciones científicas con entidades extranjeras y donaciones recibidas, dándose pasos firmes en la consolidación de los recursos informativos del actual centro de información de la industria farmacéutica nacional. En lo concerniente a la formación de los fondos documentales de la entidad, la labor realizada en los últimos 10 años ha sido decisiva en el empeño por adquirir recursos de información en correspondencia con la investigación, desarrollo e introducción de nuevas terapias en el país, consolidándose con ello una estrategia informativa nacional orientada a todas las entidades del sector.

Como parte de la reorientación de su estrategia informativa, hay que destacar, como antecedente más importante, el levantamiento realizado a finales de 1999 en todas las entidades de la industria, el cual permitió conocer el estado de algunos indicadores básicos relacionados con el acceso y uso de la información científica. Entre ellos se analizaron:

- disponibilidad y acceso a fuentes de información;
- local para la gestión de información;

- presencia del trabajador de la información;
- equipamiento en función de la gestión de información;
- facilidades de conectividad.

El procesamiento, análisis y evaluación de la información recopilada confirmó que se estaba en presencia de un sector con grandes dificultades en lo concerniente a aseguramiento informativo, y constituyó el punto de partida para la gestión y movilización de importantes fondos financieros para la adquisición de diversas y actualizadas fuentes de información, tanto en formato impreso como digital.

Ya a inicios del año 2000 las principales dificultades identificadas comenzaron a cambiar de forma acelerada en el ámbito local y se dieron pasos importantes en relación con la organización de información, entre ellos:

- se realiza una importante inversión en la adquisición de recursos de información (*Publicaciones Seriadas, Obras de Referencia, Bases de Datos*, entre otros);
- se remodelan las antiguas instalaciones del Centro de Información, adquisición de mobiliario y apoyo material en sentido general;
- se adopta el nombre de Centro de Información Farmacéutica;
- se brinda mayor atención a investigadores, especialistas y técnicos del CIDEM y de las empresas productoras de medicamentos;
- se logra una sistematicidad en la adquisición y divulgación de los recursos de información.

En un primer momento, condicionado por este renacer y proyección del CINFA, se produce una inmediata identificación y reconocimiento de esta organización como entidad de información de la industria farmacéutica y se consolida su voluntad de

potenciar el acceso a diversos recursos que prestigian sus fondos documentales. Sin embargo, la voluntad y el empeño no son suficientes para consolidar este objetivo, de modo que se impone la necesidad de adaptarlos a los nuevos paradigmas y condiciones que hoy se gestan dentro de esta importante industria en el país.

Desarrollo

Acceso a la información

La importante inversión realizada en recursos informativos, al tiempo que le permitió al CINFA vincularse de forma inmediata y directa con las entidades de la industria farmacéutica, demostró de manera categórica que el enfoque para el aseguramiento informativo en las condiciones actuales debía estar orientado hacia la introducción y aprovechamiento de las nuevas tecnologías de la información y la comunicación como forma novedosa de lograr inmediatez en el acceso, consulta e intercambio de esos valiosos recursos de información entre todas las entidades del sector.

Las dificultades en la gestión de la información traen como resultado la alternativa de concebir el proyecto de biblioteca virtual del sector farmacéutico cubano, el cual implica mayor rapidez en la disposición, uso e intercambio de los recursos informativos, y un mayor impacto de éstos en el proceso de toma de decisiones dentro de la industria. Al mismo tiempo, se consolida la estrategia de la adquisición centralizada de los recursos de información por parte del CINFA, lo cual dejaba sin aprobación la compra por parte de cada una de las empresas farmacéuticas de sus propios recursos, evitándose con ello la duplicidad en la adquisición de literatura científica.

Biblioteca Virtual del Sector Farmacéutico Cubano (BVF)

La proyección del nuevo soporte para la gestión de la información contiene básicamente los siguientes objetivos [2]:

- Garantizar la disponibilidad y el acceso a información científica, tecnológica y comercial en función de los procesos de investigación, desarrollo, registro, producción y comercialización del sector farmacéutico nacional.
- Concebir, distribuir e intercambiar recursos de información en función de los intereses del CIDEM y del sector farmacéutico nacional (boletines informativos, plegables, promoción de eventos, entre otros).
- Garantizar la distribución y el intercambio dinámicos de la documentación entre el CIDEM y las distintas entidades de la industria, agilizando el proceso de toma de decisiones.
- Materializar el Portal del Sector Farmacéutico Cubano.

A partir de los anteriores objetivos, la materialización de este enfoque virtual posibilitará al sector farmacéutico nacional, especialmente investigadores, directivos, especialistas y técnicos, acceder a información científica, tecnológica y comercial relevante para el aseguramiento informativo de los procesos de investigación, desarrollo, registro, producción y comercialización de medicamentos y, por ende, el apoyo a la toma de decisiones en la industria farmacéutica; todo ello con el consiguiente ahorro de tiempo y de recursos.

La BVF contribuye a la creación de un escenario apropiado para que la toma de decisiones se realice cada vez más sobre la base de la información disponible, teniendo en cuenta que el acceso a la información científico-técnica es un factor determinante y esencial, indispensable en el de-

sarrollo social, ya que para la promoción del desarrollo de la salud, es básico que la información científica en diferentes medios, formatos, paquetes y lenguajes permee las actividades relacionadas con la salud, incluidos los procesos de formulación y toma de decisión en políticas, planificación, gestión, investigación, educación, servicios y atención de la salud [3].

Los recursos de información disponibles en la BVF estarán agrupados en diferentes categorías: la sección de Bases de Datos posibilitará el acceso en línea a los fondos documentales del CINFA, organizados por recursos a textos completos, analíticas de revistas, Tesis de Doctorados, Maestrías y Licenciaturas; la sección de información sobre medicamentos incluirá el acceso a la Base de Datos MEDLINE, Cuadro Básico de Medicamentos del país y a otros recursos en línea relacionados con esta temática; otras secciones están concebidas para potenciar las publicaciones científicas, directorios (por entidades y especialistas), glosarios especializados, factor de impacto de revistas científicas, entre otros recursos.

Especial atención se le ha prestado al diseño y desarrollo de las bibliotecas temáticas dentro de la BVF. Las mismas permitirán a cada una de las especialidades farmacéuticas poder disponer de un espacio que reúna disímiles recursos de información agrupados en varias secciones. Hasta la fecha se tienen identificadas las siguientes bibliotecas temáticas: *Tecnología farmacéutica, Farmacología, Toxicología, Medio ambiente, Aseguramiento de la Calidad, Regulación farmacéutica, Productos Naturales, Farmacoeconomía, Bioequivalencia y Biodisponibilidad, Genotoxicidad y Mutagénesis, Microbiología, Química farmacéutica, Propiedad Industrial, Validación, Farmacia clínica y Farmacia asistencial* [4].

¿Quiénes se beneficiarán con la puesta en marcha de la BVF?

La BVF ha sido proyectada tomando en cuenta su impacto directo en las entidades del sector farmacéutico nacional y otras con perfiles temáticos afines. En este sentido, su impacto recaerá directamente sobre:

- Grupo Empresarial Químico-Farmacéutico (QUIMEFA).
- Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).
- Empresa Importadora y Exportadora de Medicamentos (FARMACUBA).
- Centro de Investigaciones e Ingeniería Químicas (CIQ).
- Farmacias principales municipales y otras que dispongan de los medios necesarios.
- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).
- Facultad de Farmacia y Alimentos (IFAL) de la Universidad de La Habana.
- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF).
- Facultades de Ciencias Médicas del país.
- Centros de investigación (del Polo Científico u otros) con perfiles afines.
- Hospitales, Institutos u otras entidades del Sistema Nacional de Salud.

Impacto esperado de la BVF

La materialización de la BVF se traduce en un impacto directo sobre la industria farmacéutica y su personal, y debe potenciar la integración entre todos sus actores. Además, el CINFA y la BVF deben:

- constituir un espacio propicio para la introducción y asimilación de las nuevas tecnologías de la información y la comunicación en el sector farmacéutico cubano;
- potenciar mediante el acceso, intercambio y gestión de recursos de información la necesaria integración y alianza estraté-

gicas entre todas las entidades del sector, ya estén dedicadas a la investigación-desarrollo, registro, producción, comercialización y dispensación de medicamentos;

- tener un gran impacto en la formación de los recursos humanos del sector, contribuyendo a la consolidación de una industria farmacéutica de excelencia donde disponibilidad y acceso a recursos de información en línea y proceso de toma de decisiones marchen de la mano.

Recursos de Información

El CINFA posee diversos y actualizados recursos informativos que puede ofrecer al sector farmacéutico a través de la BVF, entre ellos se encuentran:

Libros que abordan disímiles temas relacionados con la industria farmacéutica (tecnología farmacéutica, aseguramiento de la calidad, análisis de medicamentos, estudios farmacológicos y toxicológicos, productos naturales, plantas medicinales, homeopatía, entre otros).

Publicaciones Seriadas (revistas) consideradas de puntería en el sector farmacéutico mundial y que se corresponden con los objetivos de investigación y proyecciones de la industria farmacéutica nacional.

Obras de Referencia de marcada relevancia en el sector farmacéutico mundial.

Bases de Datos de información científica, tecnológica y comercial, entre ellas: International Pharmaceutical Abstract (IPA): 1970-2006, Drug and Pharmacology, y otras.

Tesis de Doctorados, Maestrías y Licenciaturas, que constituyen literatura científica de primera importancia para conocer el actual desarrollo y proyecciones de la industria farmacéutica.

Monografías de medicamentos correspondientes a productos del mercado nacional,

procedentes de donación y medicamentos del mercado mundial.

Recursos diversos como boletines informativos, convocatorias de eventos científicos, relatorías, memorias de eventos y otros.

Servicios de Información

El CINFA históricamente ha ofrecido una gama de servicios informativos a la comunidad farmacéutica nacional. Entre estos servicios se destacan [5]:

Préstamo interno: Préstamos de documentos para ser utilizados en la Sala de Lectura.

Préstamo externo: Préstamos de documentos para ser utilizados fuera de la Sala de Lectura, incluyendo el que se realiza a las instituciones del sector farmacéutico previo establecimiento del correspondiente Contrato de Servicio (préstamo interbibliotecario).

Consulta y Referencia: Atención a las solicitudes de los usuarios de forma presencial o mediante los canales telefónico y correo electrónico.

Análisis de información: Servicio que se traduce en un producto informativo de alto valor agregado sobre un tema determinado, obtenido como resultado del procesamiento y análisis de información científica, tecnológica, comercial y de patentes tomada de diferentes fuentes de información. Las modalidades de este servicio que se realizan en el CINFA son:

- *Estudios de mercado*: Caracterización de un mercado determinado, nacional o internacional, teniendo en cuenta la demanda, la competencia, los clientes, el crecimiento, los proveedores o sus relaciones.
- *Estudios de tendencias*: Estudios basados en análisis cualitativos y cuantitativos de las investigaciones, las tecnologías, los

sectores y la comercialización de productos y servicios.

- *Perfiles*: Caracterización detallada de compañías, sectores, personalidades y países, estrechamente relacionada con los intereses definidos por el cliente.
- *Monitoreos de información*: Asociados al ejercicio de vigilancia estratégica, satisface sus necesidades informativas en la evaluación del entorno, llevando a cabo un seguimiento a temas tecnológicos y comerciales.
- *Búsquedas especializadas de información*: Cubren las necesidades en temas específicos a partir del análisis de grandes volúmenes de información.
- *Compendios informativos*: Es una búsqueda profunda que incluye la mayor cantidad posible de información a texto completo sobre un tema determinado procedente de varias fuentes.
- *Revisiones sobre farmacología y toxicología preclínica*.
- *Revisiones sobre ensayos clínicos*.

En este sentido, como parte importante para la consolidación del acceso en línea a distintos recursos de información se trabaja en la puesta en línea del catálogo de libros y fondo de publicaciones seriadas, con lo cual se garantizaría el acceso remoto pleno a los fondos documentales de la organización de información. Tomando en cuenta la flexibilidad que ofrecen las nuevas tecnologías de la información y la comunicación, se trabaja para que los mismos queden implementados mediante una internase dinámica que posibilite el acceso inmediato por parte de los usuarios.

Información de Medicamentos

Aunque no es su razón de ser, el CINFA ha funcionado durante muchos años como Centro de Información de Medicamentos y ha satisfecho, en este sentido, varios miles de solicitudes provenientes de hospitales,

policlínicos, centros de investigaciones y de la propia población, quienes utilizando diversos canales (telefónicos, correo electrónico, personales, etc.) se han dirigido a esa entidad para hacer sus solicitudes y recibir la información del medicamento deseado.

Especial atención merece el trabajo del CINFA para diseñar e implementar sistemas automatizados de información de medicamentos [6-8] que funcionan como recursos informativos alternativos al Formulario Nacional de Medicamentos, posibilitando la búsqueda de la información del medicamento de interés a través de índices por nombres de medicamentos, categorías o acciones farmacológicas, formas farmacéuticas, niveles de distribución en el mercado nacional y por similares comerciales. Un ejemplo de ello, es la Base de Datos disponible actualmente en la Sección de Medicamentos de la Red Infomed (<http://www.sld.cu/servicios/medicamentos>), la cual se actualiza en estos momentos en correspondencia con el Cuadro Básico de Medicamentos del país para el 2006.

En este sentido, como parte del mejoramiento continuo que exige la disposición de recursos informativos en línea se exploran nuevas estructuras informáticas que permitan ofrecer mejor internase y mayores posibilidades de búsqueda para los usuarios, aspectos que forman parte importante en la consolidación de la BVF.

Aseguramiento de la Calidad

Como parte del mejoramiento continuo de sus servicios y productos informativos, y comprometidos con la satisfacción de las necesidades del cliente, el CINFA viene trabajando en la Certificación ISO 9001:2000 de su Sistema de Gestión de la Calidad, proceso éste que debe potenciar la excelencia en el trabajo con los usuarios.

Para lograr tal objetivo se ha trabajado directamente con especialistas del Instituto Nacional de Investigaciones en Normalización (ININ) mediante un Contrato de Servicio orientado a elaborar e implantar el Manual de Calidad de la organización.

Misión del CINFA

Garantizar el aseguramiento informativo a los procesos de investigación, desarrollo, producción, registro y comercialización de medicamentos, mediante el acceso a fuentes de información tradicionales y la introducción, explotación y generalización de las nuevas tecnologías de la información y la comunicación; así como brindar servicios de consultoría sobre estas temáticas a las entidades del sector farmacéutico nacional.

Visión

Lograr la Certificación ISO 9001:2000 del Sistema de Gestión de la Calidad y convertir la organización en Centro de Referencia Nacional en la Temática Farmacéutica.

Consideraciones finales

La labor realizada por el CINFA en torno al aseguramiento informativo de los procesos de investigación y desarrollo de medicamentos en el país ha tenido su mayor fortaleza en el respaldo de sus fondos documentales, los cuales están integrados por diversas fuentes de información (libros, obras de referencia, publicaciones seriadas, tesis, folletos y otros). El trabajo sostenido y la interacción directa con investigadores, directivos, especialistas y técnicos han permitido una retroalimentación constante, cuyos mayores beneficios han estado orientado al fortalecimiento de los recursos de información en función de los proyectos y objetivos priorizados del

CIDEM y de la industria farmacéutica nacional.

Por otra parte, consolidar la BVF y poner en línea recursos de información actualizados y diversos al servicio de la comunidad farmacéutica nacional es una meta y un compromiso inmediatos de la organización de información. Con el aprovechamiento de las posibilidades que ofrecen las nuevas tecnologías de la información y la comunicación, la BVF constituirá un espacio descentralizado de acceso a recursos informativos con un impacto directo sobre los procesos de investigación, desarrollo, producción, registro y comercialización de medicamentos en el país.

Agradecimientos

Los autores desean dejar constancia de un especial agradecimiento por el apoyo brindado en la proyección de la estrategia informativa del CINFA a la MSc. Marlene Porto Verdecia, Directora General del CIDEM, quien ha priorizado siempre la adquisición de literatura científico-técnica y ha percibido con emoción y entusiasmo el fortalecimiento y actualización de los fondos documentales. También agradecen profundamente a investigadores, directivos, especialistas y técnicos del CIDEM y de las entidades del Grupo Empresarial QUIMEFA sus sugerencias y recomenda-

ciones en torno a la identificación de nuevas fuentes de información, cuyos perfiles temáticos tienen un impacto directo en el desarrollo de la actual industria farmacéutica nacional.

Referencias Bibliográficas

- [1] Rodríguez J, Vandama R. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos: Una institución al servicio de la Salud. *Rev Cubana Farm* 2003; 37(1-3): 135-143.
- [2] Biblioteca Virtual del Sector Farmacéutico Cubano (Proyecto de Investigación). MINSAP, 2004.
- [3] Guía 2001 para el desarrollo de la Biblioteca Virtual en Salud. Sao Paulo, BIREME/OPS/OMS, 2001.
- [4] Biblioteca Virtual del Sector Farmacéutico Cubano. Parte II: Diseño y desarrollo de las bibliotecas temáticas (Proyecto de Investigación en elaboración). CIDEM, 2006.
- [5] Manual de Calidad del CINFA. Capítulo 3: Términos y definiciones. 2006.
- [6] Castro R, Pérez-Velasco D, Fernández L, Rodríguez JF, Martínez JR. FARMACOS: Servicio Electrónico Alternativo a la Guía Terapéutica Nacional. *ACIMED* 1996 Sep-Dic; 4(3):9-16.
- [7] Castro R, Pérez-Velasco D, Fernández L, Flores N, Martínez JR, Valdés LF et al. Sistema Automatizado de Información sobre Medicamentos para el Sector de Salud Cubano. *SINTEFARMA* 2000; 6(2): 29-36.
- [8] Castro R, O'Farrill E, Ricardo V. Información de medicamentos en Cuba: Realidad y perspectivas de los sistemas automatizados. *Rev Cubana Farm* 2006; 40(3) (En prensa).

IMPACTO DE LA EVALUACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ENSAYO PARA DETERMINAR LA CONCENTRACIÓN DE VIRUS EN LAS VACUNAS DE ROTAVIRUS

MSc Ivette Abreu, Tec. Mabel García, Lic. Ana Lara, Tec. Orlando Rodríguez, Dra. Diadelys Remírez

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

En este trabajo se realiza una revisión sobre las propiedades biológicas de los rotavirus y las características de la enfermedad. Se relacionan la diversidad de cepas humanas y animales aisladas y la importancia del surgimiento de nuevos serotipos y genotipos para la vacunación. Se revisan los antecedentes y se realiza una actualización en el tema de las vacunas para rotavirus, destacando los principales resultados obtenidos en cuanto a seguridad y eficacia en todos los casos. Se describen además los ensayos específicos para determinar la concentración de los serotipos virales en las vacunas monovalentes y multivalentes y se evalúan las ventajas y desventajas fundamentales de cada método, así como la factibilidad de su implementación en los laboratorios de control.

Palabras claves: Rotavirus, serotipo y genotipo viral, vacuna monovalente y multivalente, concentración de virus, control de calidad.

Introducción

La enfermedad por rotavirus constituye un problema de salud importante a nivel mundial, que afecta a la población infantil en los primeros cinco años de vida. No obstante, el 80% de las muertes ocurre en los países en desarrollo. Datos recientes han permitido ampliar los conocimientos científicos relacionados con la biología del rotavirus, su clasificación antigénica, la inmunidad y la patología de la enfermedad [1].

Presentan gran importancia además los estudios relacionados con determinación de la carga de la morbilidad y mortalidad, la identificación de genotipos y serotipos emergentes, así como su distribución en las diferentes regiones. Los datos obteni-

dos constituyen la base para determinar las cepas víricas predominantes que se incluyen en las vacunas [1, 2].

El continuo análisis y mejoramiento de los métodos establecidos para el control de calidad y que incluye como parte fundamental la determinación de la concentración viral en las vacunas monovalentes o multivalentes de rotavirus, constituyen aspectos esenciales para la evaluación de los diferentes candidatos vacunales. La introducción rápida de vacunas seguras, inocuas, eficaces y asequibles contra el rotavirus es una necesidad apremiante en virtud de las estimaciones de morbilidad y mortalidad que se producen por esta enfermedad [3, 4].

Desarrollo

Virología del rotavirus y características de la enfermedad

Los rotavirus, aislados por primera vez en Melbourne, Australia, en 1973, pertenecen a la familia Reoviridae (forma de rueda). Contienen un ARN de 11 segmentos de doble hélice que codifica para 6 proteínas estructurales (VP) que incluyen las nucleares (VP1 a VP3), de la cápside interna (VP6) y externa (VP4, VP7), responsables de la aparición de AcNtz y 5 proteínas no estructurales (NSP) [5].

El rotavirus constituye el agente etiológico más frecuente de la diarrea aguda grave, asociada con vómitos que pueden producir la deshidratación, el choque y la muerte en

niños menores de cinco años [6]. La morbilidad y mortalidad asociadas con este agente son significativas. El número total de hospitalizaciones es de aproximadamente 75.000 y el número de muertes se encuentra en el orden de 39% del total de muertes infantiles anuales (1,56 millones) debido a la diarrea [7]. Ocasionalmente se ha informado que el rotavirus causa además infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores, abscesos hepáticos, pancreatitis, diabetes, invaginación intestinal y atresia biliar. También estudios recientes han identificado que entre el 19-69 % de la gastroenteritis nosocomial adquirida se debe a la infección por rotavirus, los que extiende la duración del período de hospitalización [8].

Diversidad de cepas de rotavirus

Los rotavirus se dividen en siete serogrupos distintos (A a la G), de acuerdo a la proteína estructural VP6. Los del serogrupo A son la principal causa de diarrea y la más universal, siéndolo de forma más localizada el B y el G; mientras que los restantes (D-G) sólo provocan diarrea en los animales. Las proteínas de la cápside externa VP7 y VP4 determinan los serotipos G y P e inducen respuesta de anticuerpos neutralizantes de forma independiente [9].

De los serotipos G se han identificado cuatro cepas importantes G1, G2, G3 y G4, que representaron más del 90% de las circulantes a nivel mundial. La prevalencia de las cepas con el transcurso del tiempo se ha modificado, surgiendo nuevas cepas de amplia circulación. En la década de los 90 apareció el serotipo como G9 [10, 11]. Posteriormente han sido reportados serotipos poco comunes de las cepas G5, G6, G8, y G10 que representan en algunos países hasta el 50% de las cepas circulantes. Las diferencias regionales son sorprendentes también: G1 representa el 70% de in-

fecciones en Norteamérica, Europa y Australia, en África G8 presenta una frecuencia elevada, siendo el 50% de las cepas aisladas en Malawi; en Brasil y otras regiones de Sudamérica, G5 es la más común y G6 es importante en Hungría [12, 13].

Con respecto a los genotipos P, los identificados como P8 y P4 (en asociación con los serotipos G1 a G4) representan alrededor del 88% de las cepas que se aíslan mundialmente. En relación con el serotipo emergente G9, los genotipos P8 y P6 emergen con una frecuencia relativa de 4.1 %, de acuerdo a estudios epidemiológicos publicados entre los años 1989 al 2004 [13]. El genotipo P6 también ha sido asociado con infecciones diarreicas sintomáticas y nosocomiales en neonatos, con una prevalencia de un 26% [14].

La prevalencia de los serotipos varía geográficamente y a menudo de un año al siguiente. Actualmente son reconocidas más de 40 cepas según la combinación de las proteínas de superficie. Han sido identificados 14 tipos G y 20 tipos P. De ellos se han identificado 10 tipos G y 11 tipos P como humanos, los aislamientos más frecuentes comprenden las combinaciones P[8]G1; P[4]G2; P[8]G3; P[8]G4 y además P[8]G9 y P[6]G9 [13].

Antecedentes y situación actual de las vacunas de rotavirus

El tratamiento y las medidas preventivas que incluyen las mejoras en saneamiento y salud tienen un impacto limitado frente a la enfermedad por rotavirus. Sin embargo la enfermedad puede ser efectivamente controlada mediante la vacunación, induciendo las respuestas inmunológicas locales en el intestino [6].

Los estudios con vacunas frente al rotavirus se empezaron a desarrollar en 1982, llevándose a cabo la evaluación de la pri-

mera vacuna contra el rotavirus en los seres humanos a partir de una cepa bovina (RIT4237). En los estudios iniciales se obtuvo una respuesta de los anticuerpos en casi 70% de los niños menores de dos años que fueron inoculados. Posteriormente se aplicó esta vacuna a recién nacidos ofreciendo un 100 % de protección contra la enfermedad grave [15]. Luego de un ensayo clínico infructuoso en África se determinó retirar esta vacuna en 1983. Inmediatamente se ensayó otra vacuna a partir de una cepa bovina, WC-3 con altos niveles de protección en un estudio realizado en los Estados Unidos, pero no demostró protección adecuada en niños en África o en América Latina. La gran variabilidad de los resultados fue atribuida a la falta de protección específica de la vacuna monovalente [16]. Así surgió la segunda generación de vacunas, las llamadas vacunas resortantes o recombinantes [17].

La primera vacuna tetravalente, incluía tres virus resortantes, correspondientes a los serotipos G1, G2 y G4 humanos, y una cepa de rotavirus del mono rhesus (*Macaca mulatta*), antigénicamente similar al serotipo G3 humano. Esta vacuna, comercializada como, RotaShield, se introdujo en el mercado de los Estados Unidos en octubre de 1998. Los ensayos clínicos demostraban una eficacia de entre un 49-68% en la prevención de la diarrea por rotavirus y de un 69-91% en el caso de la enfermedad grave. En menos de un año, fue retirada por estar asociada al riesgo de invaginación intestinal de acuerdo a datos científicos acelerados presentados en varios estudios. Mediante estudios retrospectivos se realiza actualmente una reevaluación exacta del riesgo teniendo en cuenta la edad de la administración de la primera dosis (los niños vacunados a la edad de 4-9 meses presentan mayor riesgo), el número de casos utilizados en los estudios (deben in-

cluir un mínimo de 60.000 sujetos para detectar un riesgo de esa magnitud) y las características intrínsecas de la cepa (única cepa de rotavirus que es capaz de replicarse fuera del intestino e inducir hepatitis y atresia biliar) [18]. A partir de ese momento, la ocurrencia de la invaginación intestinal se ha convertido en un parámetro de seguridad importante en la evaluación de las vacunas [19].

En 1988, la compañía GSK Biological comenzó a trabajar en una vacuna oral atenuada, monovalente P[8]G1, a partir de una cepa aislada de un niño de 5 meses de edad con diarrea leve. Luego de varios cambios en el proceso de producción se obtuvo una cepa clonada 89-12 RVH, (pase 43) conocida como RIX 4414. Los principales estudios realizados en países como Finlandia, Estados Unidos y Canadá, luego de la administración de dos dosis de la vacuna (intervalo de dos meses) han reportado niveles de seroconversión del 80-88%, luego de la 2da dosis de vacuna [20]. La eficacia durante el primer año después de su aplicación fue del 89% frente a la gastroenteritis producida por rotavirus, del 73-78% frente a la gastroenteritis severa y del 90- 100% frente a la gastroenteritis muy severa. En todos los casos la vacuna fue calificada como altamente inmunogénica, bien tolerada y eficaz [21].

En 1991, la compañía Merck comenzó a trabajar en una vacuna oral, recombinante de virus vivos atenuados bovinos y humanos conocida como RotaTeq que contiene cinco antígenos: P[5]G1, P[5]G2, P[5]G3, P[5]G4, P[8]G6. La vacuna multivalente incluye las cinco cepas que representan más de 80% de las cepas que causan la gastroenteritis por rotavirus en todo el mundo [22]. Los ensayos clínicos han demostrado que la vacuna es bien tolerada y que la eficacia es de aproximadamente 70-79% contra toda gastroenteritis por rotavi-

rus y de 100% contra la gastroenteritis grave por este virus. Se ha observado que con la aplicación de esta vacuna se reduce además el índice de hospitalización en un 94.5% [23].

En diferentes regiones se han obtenido niveles similares de eficacia de para ambas vacunas. Además, teniendo en cuenta que ambas contienen proteínas de superficie del rotavirus humano y no poseen ciertas características biológicas similares al serotipo G3 no se han relacionado con la invaginación intestinal. No se han reportado eventos adversos graves para Rotarix y han sido menores de un 3% para RotaTeq luego de 42 y 43 días postvacunación respectivamente [23, 24].

Están en fase de investigación otras vacunas que incluyen las vacunas neonatales, inactivadas y hexavalentes. Las vacunas neonatales se basan en cepas que se aíslan de las sala-cuna de recién nacidos en los hospitales, donde se establecen, persisten durante muchos años y, en cierto grado, son únicas. La exposición a estas cepas neonatales puede proteger contra futuras infecciones por rotavirus. También se estudian otras vías de administración de las vacunas como la intranasal o la rectal [25, 26].

Así mismo se están investigando modificaciones a las vacunas de segunda generación como la encapsulación de partículas víricas y vacunas de tercera generación que incluyen el desarrollo de partículas sin ARN viral (VLPs) con los antígenos mayores del rotavirus y vacunas de ADN plasmídico, que codificarían proteínas víricas específicas [26].

Importancia de la diversidad de cepas en la obtención de nuevas vacunas

Por la gran diversidad de cepas del rotavirus existe la preocupación de que las vacunas formuladas a base del serotipo de

G1 o de otras cepas comunes no suministren suficiente protección cruzada contra algunas cepas nuevas e inusuales, con características moleculares únicas. Hasta ahora se ha determinado que la protección heterotípica, no parece correlacionarse con ciertos serotipos, como por ejemplo G1 y G3 [27].

Para las vacunas tetravalentes actuales, que comprenden las cepas G1, G2, G3 y G4 se ha propuesto agregar los serotipos G8 y G9 para aumentar la protección en las zonas en que están surgiendo estas cepas más nuevas, como en India, Brasil y en varias partes de África [10, 11].

Es necesario formular nuevas vacunas de acuerdo a la prevalencia de cepas en diferentes regiones, ya que se han determinado cambios en la circulación de los virus y se observa una diseminación de múltiples cepas distintas con coinfecciones frecuentes que pueden facilitar el intercambio de material genético y por tanto, la creación de cepas resortantes [1, 28].

Ensayos de potencia para determinar la concentración de rotavirus en las vacunas

La concentración de virus en las vacunas de rotavirus puede ser determinada mediante la titulación de la infección en ensayos de formación de placa o de formación de focos fluorescentes, utilizando células susceptibles y anticuerpos monoclonales específicos para determinar cada componente de la vacuna [29].

Sin embargo, es un desafío confirmar la cantidad de cada serotipo en la mezcla final de una vacuna multivalente por lo que se han desarrollado métodos moleculares, tales como el ensayo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar la concentración de cada cepa re-ordenada de rotavirus en los lotes de vacuna bajo ensayo [30].

Métodos en cultivo de células

En este método se utilizan células susceptibles para la replicación viral que pueden ser las líneas celulares Ma 104 o VERO [31]. Las diluciones seriadas de vacunas a ensayar y de referencia (previa activación con tripsina) son inoculadas en las células y las placas se incuban durante 7 días a 37° C. El revelado de la técnica puede efectuarse empleando AcM marcados con inmunoperoxidasa o con fluoresceína. Para la lectura se determinan las células coloreadas positivas a rotavirus o los focos fluorescentes y los resultados se reportan como unidades formadoras de placas (PFU/mL) o de focos (FFU/mL) respectivamente [4, 30].

En ambos casos el título se determina mediante los métodos de Métodos Spearman-Kärber o Reed-Muench) y se expresa como logCCID50/ml [31]. El título estimado de la vacuna a ensayar debe ser $\geq 6,2$ logCCID50/ml y la pérdida máxima del título entre las VE y VET no debe exceder de 0,5 logCCID50/ml, de acuerdo a las especificaciones establecidas por la OMS [30].

Métodos Moleculares

Existen métodos moleculares de medición de la concentración de virus que han sido desarrollados y evaluados. El ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de tiempo real se basa en la cuantificación de ADN mediante la detección y cuantificación de una señal fluorescente que se incrementa en proporción directa a la cantidad de amplicones producidos en cada ciclo de PCR (en tiempo real) [32].

Se inoculan monocapas de células Vero con diluciones de una vacuna de referencia multivalente y las muestras. Cuando se produce la replicación viral (24 horas), se lisan las células mediante la adición de Tritón y un ciclo de congelamiento-

descongelamiento. Se ejecutan reacciones individuales cuantitativas de PCR con grupos de primers/sondas específicos para cada cepa re-ordenada del virus y la concentración del virus se determina mediante el ensayo de líneas paralelas entre la vacuna de referencia y la muestra. Los resultados son registrados como Unidades de infección (UI/mL) [33].

Evaluación de los métodos de ensayo

En el caso específico de las vacunas de rotavirus existen numerosos factores a tener en cuenta para evaluar el desarrollo de los métodos analíticos que permitan determinar la concentración viral en estos productos. Entre los aspectos fundamentales podemos citar que la gama de vacunas es muy diferente por lo que se que dificulta la obtención de un material de referencia universal.

Los métodos en cultivo celular tienen como principales inconvenientes que la producción del efecto citopático viral en células susceptibles se califica como pobre. Se requiere además del uso de tripsina para activar la infección, que demora en desarrollarse aproximadamente 7 días. Por otra parte los anticuerpos neutralizantes tipo específicos no están disponibles fácilmente como en el caso de otras vacunas virales atenuadas [4].

Estos métodos de determinación se han aplicado a las vacunas monovalentes. Actualmente se reporta el uso de un ensayo de identificación de focos fluorescentes como método cuantitativo para la determinación de cada uno de los componentes en el caso de vacunas multivalentes. Se emplean 4 anticuerpos monoclonales específicos de serotipo que no presentan reacciones cruzadas y se ha determinado que los resultados en la identificación para cada serotipo concuerdan con los resultados de los

ensayos clásicos de neutralización en placas [34].

A diferencia de los ensayos de titulación en placas, el ensayo cuantitativo de PCR es un ensayo de potencia relativa, en el cual la vacuna objeto de ensayo es evaluada contra una vacuna de referencia y los resultados son reportados en valores absolutos y expresados como UI/mL [30].

Como desventajas de este método se plantea que no existen Estándares Internacionales hasta el momento (primers, sondas, Vacuna de referencia multivalente), aunque la OMS está considerando el desarrollo de dichos reactivos, su caracterización y estandarización. Además el costo del equipamiento es elevado así como rigurosa la calificación del personal por lo que estos aspectos deben ser evaluados antes de la implementación. Los criterios de validez deben también ser establecidos por cada laboratorio [32].

El ensayo C-PCR tiene como ventajas que puede ser empleado como ensayo de identidad. Los resultados son obtenidos a las 24 horas después de la infección de la monocapa de células Vero. No requiere del empleo de anticuerpos específicos y resulta altamente específica la detección de cada virus en presencia de otros rotavirus en la vacuna multivalente porque los Primers y Sondas son específicos para el gen VP7 (segmento 9 del genoma) de cada cepa re-ordenada.[33].

Conclusiones

En Cuba los datos de morbilidad y mortalidad de los rotavirus se asocian a los estudios realizados para las enfermedades diarreicas agudas, aunque actualmente se prevé realizar estudios virológicos para determinar la incidencia de la enfermedad en los niños menores de cinco años y analizar

la distribución los serotipos y genotipos predominantes. Por esta razón reviste gran interés comenzar a evaluar la factibilidad de la implementación de los ensayos de control de calidad de la vacuna de rotavirus, sobre todo los relacionados con la determinación de la concentración de virus en las vacunas, para garantizar un producto de óptima calidad en la inmunización infantil.

Referencias bibliográficas

- [1] Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Banyai K, Ramachandran M et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs *J Infect Dis.* 192 (1):S146-59, 2005.
- [2] Glass RI, Bresee JS, Turcios TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccine: targeting the development word. *J Infect Dis* 192(1): S160-166.
- [3] Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral). In WHO Expert Committee on Biological Standardization, Annex 3 WHO, Technical Report Series), 2005.
- [4] Minor P. Scientific basis for the development of virus concentration test for rotavirus vaccines. Conference, Taller Internacional para ensayos de concentración de virus en la vacuna de rotavirus. 2006.
- [5] KapikianAZ, Chanock RM. Rotaviruses In BN Fields, DM Knipe, RM Chanock, MS Hirsch, JL Melnick, TP Monath and B Roizman 9(ed). *Virology*, 2nd Raven press, New York. 1533-1404, 1990.
- [6] Leung AK, Kellner JD and Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther*, 22(5):476-487, 2005.
- [7] Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense?. *Pediatr Infect Dis J.* 25(1): S48-55, 2006.
- [8] Fisher TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccine and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine*, 22(1): S49-54, 2004.
- [9] Zahn M and Marshall GS. Clinical and epidemiological aspects of rotavirus infection. *Pediatr Ann*, 35(1):23-28, 2006.
- [10] Steele AD, Nimzing L, Peenze I, De Beer MC, Geyer A, Angyo I, et al. Circulation of the novel

- G9 and G8 rotavirus strains in Nigeria in 1998/1999. *J Med Virol.* 67(4):608-12, 2002.
- [11] Awachat PS, Kelkar SD. Evidence of rotavirus AU32 like G9 strains from nontypeable fecal specimens of Indian children hospitalized during 1993-1994. *J Med Virol.* 2004 74(4):656-61, 2004.
- [12] Cunliffe NA, Gondwe JS, Graham SM, Thindwa BD, Dove W, Broadhead RL et al. Rotavirus strain diversity in Blantyre, Malawi, from 1997 to 1999. *J Clin Microbiol* 39(3):836-43, 2001.
- [13] Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine *Rev Med Virol.* 15(1):29-56, 2005.
- [14] Mascarenhas JD, Linhares AC, Bayma AP, Lima JC, Sousa MS, Araujo IT, Molecular analysis of VP4, VP7, and NSP4 genes of P(6)G2 rotavirus genotype strains recovered from neonates admitted to hospital in Belem, Brazil. *J med Virol.* 78(2): 281-289, 2006.
- [15] Shaw AR. Rotavirus vaccine saga. *Annu Rev Med,* 57:167-180, 2006.
- [16] Midhun K, Kapikian A. Rotavirus Vaccines: an Overview. *Clin Microbiol Rev.* 9(3): 423-434.
- [17] Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Gentsch JR, Steele AD, Glass RI. Update on rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 24(11): 947-52, 2005.
- [18] Bines J. Intussusception and rotavirus vaccine. *Vaccine,* 24(18): 3772-3776, 2006.
- [19] O'Ryan M. New rotavirus vaccines: a reality at last. *Rev Chilena Infectol.* 22(4):345- 354, 2005.
- [20] Dennehy PH. A short report on the highlights of world-wide development of RIX4414: a North American experience comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine in infants in the United States and Canada. *Vaccine,* 24(18): 3780-3781, 2006.
- [21] Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng GO, Szakal ED, Delem A et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatric Infect Dis,* 23(10): 937-43, 2004.
- [22] Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 55(12):1-13, 2006.
- [23] Keating GM. Rotavirus vaccine (RotaTaq). *Paediatr Drugs.* 8(3):197-202, 2006.
- [24] Ruiz Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC et al. safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 354(16):1747-1751, 2006.
- [25] Vesikari T, Karvonen A, Forrest BD, Hoshino Y, Chanock RM, Kapikian AZ. Neonatal administration of rhesus rotavirus tetravalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 25(2): 118-122, 2006.
- [26] Parez N, Forgueux C, Mohamed A, Dubuquoy C, Pillot M, Dehee A et al. Rectal immunization with rotavirus virus-like particles induces systemic and mucosal humoral immune responses and protects mice against rotavirus infection. *J Virol.* 80(4): 1752-1761, 2006.
- [27] Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccine. *Vaccine,* 24(15): 2718-2731, 2006-09-14.
- [28] Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch, Mrukowitz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 25(1): S30-41, 2006-09-14.
- [29] Nagesha HS, Brown LE, Holmes IH against three serotypes of porcine rotavirus. 63(8):3545-3549, 1989.
- [30] Naguib T, Wyatt RG, Mohieldin MS, Zaki AM, Imam IZ, DuPont HL. Cultivation and subgroup determination of human rotaviruses from Egyptian infants and young children. *J Clin Microbiol.* 19(2):210-212, 1984.
- [31] Yang DP, Goldberg KM, Ma XD, Margale W and Rappaport R. Development of a fluorescent focus identification assay using serotype-specific monoclonal antibodies for detection and quantification of rotaviruses in a tetravalent rotavirus vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol,* 5(6):780-783, 1998.
- [32] Raeymaekers H. Basic principle of quantitative PCR. *Mol Biotechnol,* 15(2): 115-22, 2000.
- [33] Ranheim T, Mathis PK, Joelsson DB, Smith ME, Campbell KM, Lucas G, et al. Development and application of a quantitative RT-PCR potency assay for a pentavalent rotavirus vaccine (Rotateq). *J Virol Meth,* 131(2):193-201, 2006.

Trabajo Experimental

ESTANDARIZACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE UN ENSAYO DE IDENTIDAD PARA VACUNAS DE POLISACÁRIDOS EN EL LABORATORIO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD DEL CECMED

Lic. Ania Fernández de Castro Yanes, Lic. Ana Lara Sterling, Téc. Orlando Rodríguez Fernández, MSc. Mario Landys Chovel Cuervo, MSc. Ivette Abreu Nicot, Téc. Mabel García Rodríguez, MSc. Natacha Reyes Huerta

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

Resumen

Se estandarizó el ensayo de aglutinación en látex empleando el Kit - 5 Slidex® meningite, como prueba de identidad para 2 componentes vacunales polisacáridicos: el polisacárido capsular de *Neisseria meningitidis* serogrupo B de la vacuna VA-MENGOC-BC® y el polirribosil ribitol fosfato (PRP) de la vacuna Quimi-Hib®. Se implementó este ensayo en el Laboratorio de Control Biológico del CECMED como herramienta de la función de liberación de lotes de la Autoridad Reguladora Cubana.

Palabras claves: estandarización, ensayo de identidad.

Introducción

Las enfermedades infecciosas son consideradas un importante problema de salud, sobre todo en la población pediátrica, pues es en este sector de la población donde es mayor la morbilidad y mortalidad. Dentro de este grupo de enfermedades, las meningocelitis bacterianas se destacan por su incidencia a nivel mundial y por el impacto social que causan tanto su rápido desenlace fatal como sus terribles secuelas. La *Neisseria meningitidis* y el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), son los agentes responsables de la mayor parte de las infecciones del sistema nervioso central de origen bacteriano.

Son pocos los países en el mundo que poseen Programas de Prevención y Control eficientes para estas enfermedades, la mayor parte de ellos altamente desarrollados. El empleo de vacunas seguras, eficaces y con calidad probada, constituye una de las herramientas más importantes para la prevención y erradicación en el mundo de este tipo de enfermedades.

A finales de la década de los 80 se introdujo en Cuba la inmunización con la vacuna contra *Neisseria meningitidis* serogrupos B y C, VA-MENGOC-BC®, garantizándose de esta forma el mantenimiento de la incidencia de la meningitis meningocócica para ambos serogrupos en niveles muy bajos [1].

Por otra parte, la alta incidencia de afecciones respiratorias y otros trastornos graves en niños menores de dos años, causada por el *Haemophilus Influenzae*, generó el desarrollo en el mundo de vacunas contra esta bacteria, principalmente tras la identificación del polisacárido capsular como el factor de virulencia y el grado de protección conferido por los anticuerpos contra dicho polisacárido. En particular, se ha demostrado la eficacia de las vacunas conjugadas integradas por el polisacárido PRP (polirribosil ribitol fosfato) y una proteína transportadora (carrier) [2]. En el año

2003, sale al mercado después de su registro la primera vacuna cubana contra el *Haemophilus Influenzae* obtenida por síntesis química, Quimi-Hib®.

Teniendo en cuenta los riesgos potenciales en el empleo de vacunas, así como la complejidad y variabilidad de estos productos, las Autoridades Nacionales de Control deben disponer de un Sistema de Liberación de lotes fortalecido por Laboratorios Nacionales de Control, capaces de verificar la calidad de estos productos antes de salir al mercado. Es por ello que la introducción de métodos de ensayo sencillos, exactos y rápidos en el Laboratorio Nacional de Control del CECMED forma parte del perfeccionamiento continuo de la Autoridad Reguladora Cubana.

La prueba de Identidad para el producto final es uno de los ensayos exigidos por la OMS para la liberación de lotes de vacuna antimeningocócica y contra el *Haemophilus influenzae*, respectivamente; la misma tiene como propósito determinar si realmente el producto contiene el componente de interés. Hasta el mes de mayo del 2005, las vacunas VA-MENGOC-BC® y Quimi-Hib® eran liberadas por el CECMED mediante la revisión del protocolo resumido de producción presentado por el fabricante del producto y su control de calidad a través de algunos ensayos físico - químicos; en el caso de la vacuna contra el *Haemophilus Influenzae*, se realizaba además, el ensayo de Inmunogenicidad, para su liberación por parte del Laboratorio de Control Biológico (LCB) del CECMED [1, 2].

Para la identificación de los polisacáridos bacterianos, la aglutinación en látex constituye un método simple y rápido, el cual se basa en la capacidad de estos antígenos para aglutinar partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos específicos. En el

caso de que el antígeno correspondiente esté presente en la muestra a evaluar, la reacción antígeno - anticuerpo provocará la rápida aglutinación de las partículas del látex, formando grumos visibles a simple vista [3, 4].

El objetivo de este trabajo es estandarizar e implementar el ensayo de aglutinación en látex empleando el Kit - 5 Slidex® meningite para la identificación del polisacárido capsular del serogrupo C de la vacuna VA-MENGOC-BC® y el PRP de la vacuna Quimi-Hib®, y de esta manera lograr el fortalecimiento de la capacidad analítica del LCB como herramienta de la función de liberación de lotes de la Autoridad Reguladora Cubana.

Materiales y Métodos

Para la implementación de estos ensayos en el LCB fue necesario hacer una exhaustiva revisión bibliográfica. Entre los documentos revisados se encuentran las Normas para la vacuna de polisacáridos meningocócicos [5], las Normas para las vacunas conjugadas *Haemophilus* tipo b [2]; y las Farmacopeas Europea [6], Británica [7] y de los Estados Unidos [8]. También fueron revisadas algunas publicaciones vinculadas al tema de investigadores de diferentes países [3, 4].

Posteriormente se procedió a elaborar la documentación necesaria para la introducción y estandarización de los métodos en el LCB. Así se confeccionó el PNO 12.130 "Determinación de la identidad de polisacáridos bacterianos por aglutinación", que establece la metodología a seguir para realizar el ensayo de aglutinación para la identificación del polisacárido del serogrupo C de la vacuna VA-MENGOC-BC y el PRP presente en la vacuna Quimi-Hib. También se elaboraron los Protocolos de Estandarización correspondientes.

Estandarización del ensayo de identidad por aglutinación en látex

La estandarización de este ensayo se realizó según se describe en los Protocolos de Estandarización No. 09 “Determinación de la identidad de PRP en vacunas Hib por aglutinación” y el No. 11 “Determinación de la identidad del polisacárido C, componente de la vacuna antimeningocócica B - C (VA-MENGOC-BC[®]) por aglutinación”.

Para el ensayo de identidad del componente C de la vacuna VA-MENGOC-BC, se emplearon 2 lotes de vacuna Antimeningocócica B-C, 2 lotes de vacuna Quimi-Hib y muestras desadsorbidas de 2 lotes de DPT. En el caso del PRP se utilizaron muestras de 2 lotes de vacuna Quimi-Hib.

Las muestras de vacuna VA-MENGOC-BC fueron desadsorbidas del gel de hidróxido de aluminio según se establece en el Protocolo de Estandarización de este ensayo antes mencionado. Se mezcló y homogeneizó el contenido de 3 bulbos por cada lote. A continuación, se centrifugó 1 mL de la mezcla a 3500 rpm por 20 minutos, se desechó el sobrenadante y se resuspendió el precipitado en 100 µL de la solución desadsorbente (Solución de fosfato 0.47 M, pH 8.4 ± 0.2). Se dejó reposar por 2 horas a temperatura ambiente y posteriormente, se centrifugó a 3500 rpm por 20 minutos. Se desechó el precipitado y el sobrenadante obtenido fue utilizado en la prueba de identidad. En la misma se empleó el Kit – 5 Slidex[®] meningite compuesto por tarjetas de aglutinación desechables con 6 círculos de reacción, sueros anti-*Neisseria meningitidis* A, B y C, respectivamente y anti-Hib, y un control positivo con antígenos de *Neisseria meningitidis* A, B y C, y de Hib.

El control positivo se preparó según se describe en la ficha técnica del Kit, recons-

tituyéndolo con 1 mL de agua destilada estéril.

Como control negativo del ensayo para el polisacárido C, se empleó la solución de desadsorción.

Procedimiento de ensayo

Se depositó en una tarjeta, 1 gota (equivalente a 30 µL) de cada antisuero en los emplazamientos (círculos) correspondientes y se añadió sobre cada una, 30 µL de la muestra a evaluar. En el caso del control positivo se adicionó una gota del mismo sobre una gota de cada látex, para comprobar la calidad de cada uno de los antisueros empleados.

Se mezcló el contenido de cada círculo, utilizando toda la superficie, con la ayuda de un bastoncillo y moviendo la tarjeta ligeramente en círculos, durante 2 minutos como máximo. Se leyó con luz normal sin utilizar lupa.

La interpretación de los resultados se realizó teniendo en cuenta que:

- Una reacción negativa se corresponde con una suspensión homogénea.
- Una reacción positiva se corresponde con la aparición de una aglutinación en menos de 2 minutos. Esto indica la presencia en la muestra del antígeno correspondiente. En el caso de la reacción de aglutinación del control positivo con cada uno de los antisueros, quedará comprobada la calidad de los reactivos de látex empleados.

Parámetros a evaluar

Al ser un método clasificado como de Identificación se evaluaron los parámetros de Especificidad, Sensibilidad y Robustez.

- Para el polisacárido C

Especificidad

Se evaluó si la reacción de aglutinación de la muestra desadsorbida con el antisuero

anti-*N.meningitidis* C (C), es similar a la del control positivo en un tiempo inferior a los 2 minutos, para los 2 lotes de vacuna ensayados. De la misma forma, se evaluó si existe aglutinación del antisero C con la solución de desadsorción, control negativo del ensayo.

Se evaluó si existe aglutinación positiva del antisero C con otras vacunas bacterianas; para esto se emplearon 2 lotes de vacuna Quimi-Hib y 2 de DTP.

Se evaluó si otros antisueros que conforman el kit (anti – *N. meningitidis* A y B, respectivamente y anti – Hib) producen reacciones de aglutinación con muestras de vacuna VA-MENGOC-BC.

Todas estas evaluaciones se realizaron por 2 analistas, en días diferentes.

Sensibilidad

Se evaluaron muestras de los 2 lotes de vacuna VA-MENGOC-BC en un rango de 25 µg/0.5 mL a 1 µg/0.5 mL contra el control positivo.

Robustez

Se evaluaron muestras desadsorbidas de 2 lotes de vacuna, conservadas de 2-8 ° C durante 2 semanas, contra el control positivo.

- Para el PRP

Especificidad

Se evaluó si la reacción de aglutinación con el antisero anti-Hib es similar a la del control positivo, en un tiempo inferior a los 2 minutos, para los 2 lotes de vacuna ensayados.

Se evaluó si existe aglutinación positiva del suero anti-Hib con otras vacunas como la antimeningocócica B-C y la Antihepatitis B recombinante.

Se evaluó si otros antisueros que conforman el kit (antimeningo B y C, y *S. Au-*

reus) producen reacciones de aglutinación con muestras de vacuna Quimi-Hib.

Todas estas evaluaciones se realizaron por dos analistas, en días diferentes.

Sensibilidad

Se evaluaron muestras de un lote de vacuna Quimi-Hib en un rango de 10 µg/0.5 mL a 1 µg/0.5 mL contra el control positivo.

Robustez

Se evaluaron muestras de vacuna Quimi-Hib en placas de aglutinación recuperadas (lavadas con agua destilada y secadas a 70 °C) y se compararon con los resultados obtenidos en placas nuevas.

Además, se evaluaron muestras sometidas a condiciones de estrés (37 y 70 °C durante 5 semanas) y se compararon contra muestras controles de vacuna (a 4°C) y contra el control positivo.

Implementación del ensayo de Identidad por aglutinación en látex

Como parte de la implementación en el LCB del ensayo de aglutinación en látex como prueba de identidad para el polisacárido del serogrupo C de la vacuna VA-MENGOC-BC y el PRP de vacunas de Quimi-Hib en el LCB, se evaluaron muestras de 3 lotes de Quimi-Hib y 6 lotes de VA-MENGOC-BC.

Aseguramiento de la Calidad de los resultados

Con el objetivo de garantizar la calidad en el desarrollo de los ensayos y evaluar la confiabilidad en los resultados, el LCB tiene implementado un Programa Interno de Aseguramiento de la Calidad desde el año 2000. Este programa comprende actividades de recepción y control de muestras, reactivos y materiales de referencia; calibración y monitoreo de los materiales de referencia; control de la documenta-

ción; evaluación de la competencia de los analistas y autoinspecciones a las diferentes actividades que se realizan en el laboratorio.

Se recibieron en el LCB muestras de 3 lotes de Quimi-Hib y 6 lotes de VA-MENGOC-BC; las mismas fueron recepcionadas según lo establecido en el PNO 12.001 "Procedimiento para la recepción, almacenamiento, distribución de las muestras a ensayar y entrega de resultados". Todas las muestras de los lotes a ensayar fueron conservadas de 2 – 8 °C hasta su utilización.

Se realizaron 2 evaluaciones de la competencia analítica a especialistas que desarrollan estos ensayos. Para la realización de estas evaluaciones, se procedió según lo descrito en el PNO 12.088 Procedimiento para la determinación de la competencia del personal. Los dos analistas fueron evaluados por el método I, donde se evalúan las habilidades técnicas que poseen los mismos para realizar los métodos de ensayo.

Resultados y Discusión

Estandarización del ensayo de identidad por aglutinación en látex para el polisacárido C de la vacuna VA-MENGOC-BC y el PRP de la vacuna Quimi-Hib

Los resultados obtenidos demostraron que el método es específico. El suero anti – *N. meningitidis* C del Kit – 5 Slidex® meningite sólo reconoció al polisacárido C de la vacuna VA-MENGOC-BC, ocurriendo aglutinación positiva comparable al control positivo en menos de 2 minutos para los 2 lotes ensayados; no hubo reacción con el componente PRP de la vacuna Quimi-Hib ni con la solución de desadsorción. Por su parte, el suero anti- Hib sólo reconoce a vacunas que contengan PRP,

ocurriendo aglutinación positiva comparable al control positivo en menos de 2 minutos. No hubo reacción cruzada de ninguno de los 2 componentes vacunales con otros antisueros, y no hubo diferencias entre analistas ni entre días.

Para las 4 diluciones de vacuna VA-MENGOC-BC ensayadas: 25 µg/0.5 mL (1:2), 5 µg/0.5 mL (1:10), 2.5 µg/0.5 mL (1:20) y 1 µg/0.5 mL (1:50) ocurrió aglutinación en un tiempo inferior a 2 minutos, observándose grumos más definidos a las diluciones más altas, y por tanto más similares al control positivo. En el caso del PRP también se observó aglutinación positiva para las diluciones ensayadas. Ambos resultados obtenidos para este estudio demostraron que el método posee una sensibilidad de al menos 1 µg / 0.5 mL para los 2 antígenos evaluados.

En el estudio de robustez para VA-MENGOC-BC se comprobó que las muestras de vacuna desadsorbidas pueden ser evaluadas luego de conservarlas de 2 - 8 °C por un tiempo igual a 2 semanas, ya que para los 2 lotes se observó aglutinación positiva en menos de 2 minutos similar a la del control positivo.

El método para Quimi-Hib también demostró ser robusto, pues fue capaz de detectar PRP en muestras sometidas a estrés (si bien las muestras sometidas a altas temperaturas pueden aglutinar en tiempos superiores a los 2 minutos) y su desempeño es adecuado en placas recuperadas.

Implementación del ensayo de Identidad por aglutinación en látex para la liberación de lotes de vacunas bacteriana

En los 6 lotes de vacuna VA-MENGOC-BC y 3 lotes de Quimi-Hib evaluados por el método de aglutinación en látex se ob-

servó aglutinación positiva, similar al control positivo, en menos de 2 minutos.

Los controles positivos en todos los casos demostraron la calidad del antisuero empleado; por su parte para el control negativo no se observó reacción positiva lo que demostró que la reacción de aglutinación para todos los lotes ensayados se debió específicamente a la presencia del antígeno correspondiente.

Estos resultados evidencian que todas las muestras ensayadas para la liberación de lotes pasaron la prueba de identidad.

Aseguramiento de la calidad de los resultados

Todas las muestras de los 6 lotes de VA-MENGOC-BC y 3 lotes Quimi-Hib fueron debidamente recepcionadas con la solicitud de ensayo emitida por el área de liberación de lotes, se almacenaron de 2 – 8 °C hasta su utilización. Los datos correspondientes al desarrollo de los ensayos fueron reflejados en los registros de ensayos correspondientes. Finalmente se emitieron los Informes de ensayo, los originales fueron enviados al área de liberación de lotes y una copia fue archivada en el LCB.

Contar con una herramienta que asegure que los ensayos realizados en el laboratorio son ejecutados por personal competente es uno de los objetivos del Programa Interno de Aseguramiento de la Calidad del LCB. Durante la implementación de los ensayos las 2 evaluaciones de la competencia analítica realizadas resultaron satisfactorias, demostrándose de esta forma

que el LCB cuenta con personal competente para la realización de estos ensayos.

1. Se estandarizó el ensayo de aglutinación en látex empleando el Kit 5 Sli-dex® méningite para la identificación del polisacárido C de la vacuna VA-MENGOC-BC y el PRP de la vacuna Quimi-Hib.
2. Se incorporó el ensayo de aglutinación en látex como prueba de identidad para la liberación de lotes de las vacunas VA-MENGOC-BC y Quimi-Hib.

Referencias Bibliográficas

- [1] Sotolongo F, Gonzáles N. VA-MENGOC-BC, una década de experiencia. Revista Avances Médicos de Cuba, 1999, No. 18, 8-12.
- [2] OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 814, Ginebra, 1991, Anexo 1 "Normas para Sustancias Biológicas No. 46. Normas para las vacunas conjugadas *Haemophilus* tipo b".
- [3] Denis F, David-Prince M, M'Boup S, Saulnier M, Terrot C, Cadoz M, Chiron JP, Diop Mar I. Test d'agglutination au latex et contre-immunoelectrophorèse dans le diagnostic des méningites à *Haemophilus influenzae*. Path. Biol., 1983, 2, 97-101.
- [4] Dirk-Go SIS, Zanen HC. Latex agglutination, counterimmunoelectrophoresis, and protein A coagglutination in diagnosis of bacterial meningitis. J. Clin Pathol., 1983, 31, 1167-1171.
- [5] OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 594. Normas para Sustancias Biológicas No. 23 Normas para la vacuna de polisacáridos meningocócicos (con addendum de 1980, SIT No. 658).
- [6] European Pharmacopoeia 2002, Supplement 4.5, Council of Europe, Strasbourg, 2003.
- [7] British pharmacopoeia, British Pharmacopoeia Commission, London, 1998.
- [8] The United States Pharmacopeia, 24th ed., United States Pharmacopeial Convention, Rockville MD, 1999.

INTRODUCCIÓN DE ENSAYOS DE INMUNODIFUSIÓN PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE VACUNAS CON TOXOIDES TETÁNICO Y DIFTÉRICO EN EL LABORATORIO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD DEL CECMED

Lic. Ana Lara Sterling, Lic. Ania Fernández de Castro Yanes, Téc. Orlando Rodríguez Fernández, MSc. Mario Landys Chovel Cuervo, MSc. Ivette Abreu Nicot, Téc. Mabel García Rodríguez, MSc. Natacha Reyes Huerta

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

Resumen

La estandarización e implementación de métodos de ensayo para el control de calidad de vacunas es uno de los objetivos del Laboratorio Nacional de Control de la Autoridad Reguladora Cubana, lo cual constituye una herramienta esencial para la actividad de liberación de lotes, función básica de las Agencias Nacionales de Control.

Para determinar la Identidad de las vacunas que contienen toxoides diftérico y/o tetánico fueron estandarizados los ensayos de Inmunodifusión Radial Simple e Inmunodifusión Doble. Teniendo en cuenta que estos ensayos son de identificación se evaluaron los parámetros de especificidad, sensibilidad y robustez. En todos los casos se obtuvieron resultados de la muestra a identificar comparables con los controles positivos, demostrando ser métodos específicos. Se demostró que los métodos de Inmunodifusión son capaces de detectar a partir de los 20 µL de muestra a identificar. Además los métodos de ensayo demostraron ser robustos. Por otra parte, se evaluaron para la liberación de lotes por ensayo de Identidad 20 lotes de vacunas vax-TET, 3 lotes de vacuna Quimi-Hib y un lote de vacuna DTP, para los cuales se obtuvieron resultados satisfactorios.

Palabras claves: difteria, identidad, inmunodifusión, tétanos.

Introducción

Uno de los campos de acción de la vacunología actual se centra en las enfermedades causadas por agentes etiológicos bacterianos, tomando en consideración la gravedad y difusión de este tipo de infecciones y su incidencia a nivel mundial. El empleo de vacunas seguras, eficaces y con calidad probada, constituye una de las herramientas más importantes para la prevención y erradicación en el mundo de en-

fermedades infecciosas tales como la difteria y el tétanos [1-3].

Años atrás enfermedades como la difteria y el tétanos provocadas por toxinas que son producidas por cepas de bacterias *Corynebacterium diphtheriae* y *Clostridium tetani* respectivamente, eran un problema de salud. Debido a la introducción de la vacunación, primero con los toxoides individuales y más tardes combinados entre ellos y con otros antígenos, fueron disminuyendo las epidemias. En la actualidad se puede decir que estas enfermedades están erradicadas en países desarrollados aunque todavía resultan un problema importante en países en vías de desarrollo [4-9].

Existen diferentes formulaciones que contienen los toxoides diftérico y tetánico en forma monovalente o combinada; entre las mismas se encuentran las vacunas antitetánicas (vax-TET, TT); antitetánicas y antidiftéricas (se conocen como dúplex bacteriana o DT) y las vacunas antitetánicas, antidiftéricas y antipertussis (triple bacteriana o DTP como también se conocen). En la actualidad existen en el mercado otras variantes de vacunas combinadas que tienen ambos toxoides, como son las pentavalentes, donde los toxoides diftérico y tetánico se combinan con las vacunas antipertussis, antihepatitis B recombinante y la vacuna contra el *Haemophilus Influenzae* [1, 10-12].

La introducción de métodos de ensayo sencillos, exactos y rápidos en el Labora-

torio Nacional de Control, forma parte del fortalecimiento continuo de la capacidad analítica de los laboratorios y constituye una herramienta para la liberación de lotes de estos productos. Todo esto está en función del perfeccionamiento de la Autoridad Reguladora Cubana.

Los requerimientos para la producción y control de vacunas bacterianas aparecen descritos en las Series de Informes Técnicos (SIT) de la OMS, siendo el de Identidad uno de los ensayos que se exige para la liberación del producto final en cada caso. Estos ensayos tienen el propósito de determinar si realmente el producto contiene el componente de interés [10-12].

Estas vacunas eran liberadas por el CECMED mediante la revisión del protocolo resumido de producción presentado por el fabricante del producto y su control de calidad a través de algunos ensayos físico - químicos; en el caso de la vacuna contra el *Haemophilus Influenzae* se realizaba además el ensayo de Inmunogenicidad, para su liberación por parte del Laboratorio de Control Biológico (LCB) del CECMED.

Para dar respuesta a la función de Liberación de Lotes lo más rápido posible, el Laboratorio Nacional de Control debe contar con métodos de ensayos sencillos, exactos y rápidos, para que esta actividad sea dinámica y pueda contribuir de forma eficiente al control de la calidad del producto.

Los Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos Europeos (OMCLs), cuyo trabajo es coordinado por el EDQM (Directorio Europeo para la Calidad de Medicamentos) establecen para un buen número de vacunas la realización de ensayos de identidad por parte de los Laboratorios Nacionales de Control, en particular para productos que pertenecen a fabricantes con producciones altamente consistentes [13].

Con este objetivo, en el caso de las vacunas que contienen toxoides tetánico y diftérico en su formulación, ya sean empleados como antígenos o proteínas transportadoras (carrier), la OMS reconoce cualquier interacción de tipo inmunológica entre el toxoide (antígeno) y la antitoxina específica (anticuerpo) [5, 10-11, 14-17].

En la literatura aparecen varios métodos *in vivo* e *in vitro* que son utilizados para identificar los toxoides tetánico y diftérico en vacunas. Entre estos ensayos se destacan la determinación de Lf (floculación de Ramón), el cual se fundamenta en la interacción entre el toxoide y la antitoxina específica; el mismo es un método basado en la observación de flóculos tridimensionales formados producto de esa interacción. Este método tiene como desventajas que requiere gran volumen de muestra y la utilización de una lámpara para la identificación de los flóculos [1, 12].

El ensayo de potencia es también utilizado como ensayo de identidad, pero el empleo de animales de laboratorio pudiera dar una respuesta errónea si el modelo utilizado no es capaz de levantar anticuerpos contra el antígeno ensayado [5, 10, 12, 18, 19].

Otros de los métodos ampliamente usados es la inmunodifusión. Una de las primeras observaciones de la reacción antígeno - anticuerpo fue su propiedad de formar un precipitado cuando se combinaban en proporciones equivalentes o cercanas a la equivalencia. Cuando se realiza esta reacción en geles de agar es posible distinguir estas reacciones. Existen dos tipos de inmunodifusión: la doble y la simple radial. La primera, según Ouchterlony, consiste en una doble difusión (DD) en gel de agar. En el gel se realizan orificios que son llenados con antisueros y antígenos, ambos difunden en el gel hasta que se encuentran

y forman en el lugar de contacto una línea de precipitación [20-23].

La inmunodifusión según Mancini, se trata de una inmunodifusión radial simple (SRD) en gel de agar que contiene el antisuero específico. El antígeno difunde radialmente a partir de un orificio en la capa de agar de grueso uniforme y forma un precipitado de forma circular, cuya superficie es proporcional a la concentración de antígeno. Estos métodos han demostrado ser sencillos y rápidos. Además no requieren de gran volumen de muestra [20, 21, 23].

Las vacunas antidiftérica y antitetánica tienen como adyuvante el gel de hidróxido o fosfato de aluminio con el objetivo de incrementar la respuesta inmune, en el cual se encuentra absorbido el antígeno. Por esta razón, para identificar el componente de interés es necesario un proceso de desadsorción previo [1, 5, 10, 14].

Con el propósito de fortalecer la capacidad analítica del LCB y complementar la actividad de liberación de lotes con ensayos de control de calidad, lo cual aparece reseñado en la Política Farmacéutica Nacional, el objetivo del trabajo fue estandarizar los ensayos de inmunodifusión radial simple y doble, métodos de ensayo para identificar los toxoides diftérico y tetánico en vacunas.

Materiales y métodos

La introducción de estos ensayos conllevó a una revisión bibliográfica exhaustiva de documentos relacionados con los requisitos para la producción y control de estas vacunas. Entre los documentos revisados se encuentran la SIT 800 Normas para la producción y el control de vacunas antidiftérica, antitetánica y antipertussis, la Farmacopea Europea y publicaciones sobre

ensayos de inmunodifusión [10, 12, 19-23].

Se elaboró la documentación necesaria para la introducción y estandarización de los métodos en el LCB. Los documentos elaborados fueron el Protocolo de Estandarización para ambos ensayos y el Procedimiento Normalizado de Operación correspondiente a los ensayos de Identidad, PNO 12.012 "Ensayo de Identidad para los toxoides diftérico y tetánico en vacunas, que describe los pasos a seguir para realizar los ensayos de Inmunodifusión radial simple e Inmunodifusión doble".

Estandarización de los ensayos de Inmunodifusión radial simple e Inmunodifusión doble para identificar los toxoides diftérico y tetánico en vacunas

La estandarización de estos métodos de ensayo se realizó según se describe en el Protocolo de Estandarización No. 10 "Identidad para los toxoides diftérico y tetánico utilizando los métodos de Inmunodifusión radial doble o método de Ouchterlony (DD) e Inmunodifusión radial simple (SRD)" [10, 11, 18, 21, 23].

Muestras

Se utilizaron lotes de diferentes presentaciones de vacunas que contienen toxoide diftérico y/o tetánico, 1 lote de vax-TET; 1 lote de DT; 5 lotes de DTP, 4 de producción nacional y 1 lote de importación; 2 lotes de DTP-HB y 4 lotes de Quimi-Hib. Excepto las muestras de Quimi-Hib, todas las demás presentan gel de hidróxido de aluminio como adyuvante.

Las muestras adsorbidas fueron tratadas con citrato de trisodio, adicionando 100 mg por cada 1 mL de vacuna. Posteriormente las muestras fueron incubadas a 37 ± 1 °C durante 3 horas. Después de transcurrido este tiempo las mezclas fueron centrifugadas a 4 000 rpm durante 15 mi-

nutos. Se desechó el precipitado y se utilizaron los sobrenadantes como muestras de ensayo [1,10, 12, 19, 20, 22, 23].

Materiales de Referencia

Las determinaciones se realizaron tanto con materiales de referencia nacionales como internacionales, las antitoxinas para el reconocimiento del antígeno a identificar y los toxoides como controles. Los materiales de referencia internacionales empleados fueron la antitoxina tetánica 28/86, antitoxina diftérica 63/7, toxoide diftérico DIFT y toxoide tetánico TEFT, todos provenientes del NIBSC. Los materiales de referencia nacionales fueron suministrados por el Instituto Finlay: la antitoxina diftérica ADRF(7)/03 y la antitoxina tetánica TRF(9)/04. Todos los materiales de referencia empleados fueron recepcionados en el LCB con su certificado de calidad y almacenados en las condiciones que reporta cada fabricante [24].

En los ensayos para identificar el toxoide diftérico, el control positivo empleado fue el toxoide diftérico de referencia, y como control negativo, el toxoide tetánico de referencia; para identificar el toxoide tetánico todo lo contrario.

Las antitoxinas de referencia fueron utilizadas a una concentración de 100 UEq Lf/mL y los toxoides a 100 Lf/mL. Estos materiales fueron reconstituidos y diluidos a la concentración de trabajo con solución salina al 0.9 % y para ello se tuvieron en cuenta las recomendaciones de los fabricantes descritas en los certificados de calidad de cada uno de ellos.

Reactivos y soluciones empleados

Los reactivos empleados para la realización de los ensayos fueron la agarosa para preparar el gel de difusión. En la preparación de los geles se empleó como disolvente el agua destilada. El citrato de triso-

dio fue empleado para la desadsorción de los toxoides del gel de hidróxido de aluminio presentes en las vacunas. Como solución colorante fue empleado el azul de Coomassie, y la solución de destinción fue preparada al 45 % de etanol al 99 ° y 10 % de ácido acético glacial. Como solución de lavado fue utilizada solución salina al 0.9 %.

Procedimiento de ensayo

Los ensayos fueron realizados según la metodología descrita en el PNO 12.012 Ensayo de Identidad para los toxoides diftérico y tetánico en vacunas.

Los geles fueron preparados el día del ensayo, disolviendo 3 g de agarosa en 100 mL de agua destilada. En los ensayos de inmunodifusión radial simple, minutos antes de que solidificara el gel se le añadió 833 µL de antitoxina diftérica en los geles que fueron utilizados para identificar toxoide diftérico y antitoxina tetánica para identificar el toxoide tetánico. Posteriormente se procedió a depositar los geles en placas de inmunodifusión y se dejaron reposar a una temperatura entre 20 - 25 °C. Los geles fueron perforados en forma de pocillos con 5 mm de diámetro.

Los controles, las muestras y antitoxinas (en los ensayos de inmunodifusión doble) fueron adicionados en los pocillos como aparece representado en la figura 1; los pocillos que no están identificados son de muestras.

Una vez adicionadas las muestras y los controles las placas fueron incubadas en cámara húmeda a una temperatura entre 20 - 25 °C, durante 24 horas, condiciones que aseguran la difusión y el reconocimiento antígeno - anticuerpo. Después de transcurrido el tiempo de incubación los geles fueron lavados 3 veces con solución salina durante 1 hora, y 3 veces más con agua destilada a intervalos de 5 a 10 minutos. El

proceso de secado de cada gel se realizó empleando papel de filtro. Una vez secados los geles se procedió a la tinción con azul de Coomassie durante 5 minutos. El exceso de colorante fue eliminado con solución decolorante. Seguidamente los geles fueron secados a temperaturas entre 20 - 25 °C para posteriormente verificar si se cumplían los criterios de validez en los ensayos y proceder a la interpretación de los resultados [20, 22, 23].

Los criterios de validez de los ensayos son los siguientes:

- Los controles negativos no deben presentar línea de precipitación en inmunodifusión doble y en el caso de inmunodifusión radial simple no debe observarse un círculo de precipitación.
- Los controles positivos deben presentar línea de precipitación en inmunodifusión doble y círculo de precipitación en inmunodifusión radial simple, específica con el suero de referencia.

La interpretación de los resultados se realizó teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- La línea o el círculo de precipitación de color azul es un resultado positivo y significa que hubo reacción antígeno- anticuerpo.
- Las muestras a ensayar deben presentar una respuesta positiva como la que se obtiene para el toxoide de referencia (control positivo).

Parámetros a evaluar

Teniendo en cuenta que los ensayos de inmunodifusión radial simple y doble serán utilizados como ensayos de identificación y empleando como guía la recomendaciones de la OMS para la validación de métodos de ensayo se decidió evaluar los parámetros de especificidad, sensibilidad y robustez [25-28].

Especificidad

La evaluación de este parámetro se llevó a cabo por dos analistas en días diferentes. Cada uno realizó 3 ensayos donde se evaluaron diferentes combinaciones de vacunas que contenían los toxoides diftérico y tetánico. En todos los casos se comparó el resultado obtenido del toxoide a identificar con el control positivo del ensayo.

En los ensayos de identificación del toxoide diftérico se colocó un control negativo y una muestra de vacuna vax –TET, ambos son toxoides tetánico. De la misma forma que en los ensayos de identificación del toxoide tetánico se colocó una muestra de toxoide diftérico como control negativo.

Sensibilidad

Se evaluaron para ambos métodos de ensayo diferentes cantidades de muestras y controles: 20, 30, 40 y 50 µL. Se determinó la mínima cantidad de analito que es capaz de detectar el método. Para esto se realizaron 3 réplicas de cada muestra a los diferentes volúmenes.

Robustez

Para evaluar este parámetro se realizaron 3 cambios en el procedimiento de ensayo:

- Se analizaron muestras después de 5 días de desadsorbidas.
- Se evaluó cómo funciona el sistema empleando PBS 1X como diluyente para preparar el gel.
- Se evaluó cómo funciona el sistema utilizando agar noble para preparar el gel.

Para seleccionar uno de los métodos de Inmunodifusión se realizó una comparación de los resultados obtenidos teniendo en cuenta cuáles fueron los precipitados más visibles, es decir, aquellos que presentaban una coloración azul más definida. También se analizó cómo se comportaba cada metodología para cada toxoide a identificar.

Selección de una de las metodologías de inmunodifusión

Para seleccionar uno de los métodos de Inmunodifusión se realizó una comparación de los resultados obtenidos teniendo en cuenta cuáles fueron los precipitados más visibles, es decir, aquellos que presentaban una coloración azul más definida. También se analizó cómo se comportaba cada metodología para cada toxoide a identificar.

Implementación de los ensayos de Identidad para la liberación de lotes de vacunas bacterianas

Para la incorporación del ensayo de Inmunodifusión Radial Simple a la liberación de lotes de vacunas que contienen toxoides diftérico y/o tetánico, se realizó una notificación al Departamento de Medicamentos de la Subdirección de Autorizaciones Sanitarias, con el objetivo de informar al cliente interno (área de liberación de lotes) que estos ensayos habían sido estandarizados y que el LCB cuenta con los reactivos y materiales necesarios, además del personal calificado, para desarrollar los métodos de ensayo [13, 24].

Durante la implementación de los ensayos de identidad se evaluaron muestras de 20 lotes de vacuna vax-TET y 1 lote de DTP .

Aseguramiento de la Calidad de los resultados

Contar con una herramienta que asegure que los ensayos son realizados por personal competente y que los resultados son confiables es uno de los objetivos del Programa Interno de la Calidad del LCB. Durante la implementación de los ensayos de identidad fueron realizadas las siguientes actividades correspondientes a este programa: recepción y control de muestras, reactivos y materiales de referencia; calibración y monitoreo de los materiales de

referencia; control de la documentación y evaluación de la competencia de los analistas que realizan estos ensayos. y auto-inspecciones a las diferentes actividades que se realizan en el laboratorio [13, 24].

Se recibieron en el LCB muestras de 20 lotes de vacuna vax-TET, 3 lotes de Quimi-Hib y 1 lote de DTP. Todas las muestras fueron recepcionadas según lo establecido en el PNO 12.001 "Procedimiento para la recepción, almacenamiento, distribución de las muestras a ensayar y entrega de resultados". Todas las muestras a ensayar fueron conservadas de 2 – 8 °C hasta su utilización.

Se realizaron 2 evaluaciones de la competencia analítica a especialistas que desarrollan estos ensayos. Para la realización de estas evaluaciones se procedió según lo descrito en el PNO 12.088 Procedimiento para la determinación de la competencia del personal. Los dos analistas fueron evaluados por el método I, donde se evalúan las habilidades técnicas que poseen los mismos para realizar los métodos de ensayo.

Se calibraron 2 materiales de referencia nacionales empleados en los ensayos de Inmunodifusión Radial Simple, la antitoxina diftérica ADRF(7)/03 y la antitoxina tetánica ATRF(9)/04. La calibración de los mismos se llevó a cabo según el PNO 12.093 Calibración de los Materiales de Referencia Biológicos. Las características evaluadas fueron la identidad y la concentración en UEqLf/mL. Las antitoxinas fueron reconstituidas aproximadamente a 200 UEqLf/m y se realizaron 3 determinaciones para cada una, empleando el ensayo de Floclulación de Ramón descrito en el PNO 12.125 Ensayo de floclulación para antitoxinas diftérica y tetánica. Los materiales fueron evaluados con toxoides de referen-

cia internacional: toxoide diftérico DIFT y toxoide tetánico TEFT.

Se realizó 1 evaluación de la competencia analítica a uno de los especialistas que desarrolla estos ensayos. Para la realización de estas evaluaciones se procedió según lo descrito en el PNO 12.088 Procedimiento para la determinación de la competencia del personal. Los dos analistas fueron evaluados por el método I, donde se evalúan las habilidades técnicas que poseen los mismos para realizar los métodos de ensayo.

Resultados y discusión

Estandarización de los ensayos de Inmunodifusión radial simple e Inmunodifusión doble para identificar los toxoides diftérico y tetánico en vacunas

Especificidad

Para evaluar la especificidad de los métodos de DD y SRD se realizaron 3 ensayos para cada toxoide. En todos los ensayos de DD se observó una línea de precipitación para los controles positivos, a diferencia de los controles negativos para los cuales no se observó la misma. En el caso del método de SRD, para los controles positivos se evidenció un arco de precipitación que no fue observado para los controles negativos.

Todos los resultados obtenidos para las muestras que presentaban el toxoide a identificar fueron comparables con los controles positivos.

En los ensayos para identificar el toxoide diftérico fue colocada una muestra de vacuna vax-TET (toxoides tetánico), evidenciándose una respuesta negativa en todos los casos.

Todo esto demuestra que ambas metodología utilizadas (DD y SRD) son específicas para la identificación de los toxoides

tetánico y diftérico en vacunas [10, 12, 20-23].

Sensibilidad

Para evaluar la sensibilidad de ambos métodos se realizaron 3 ensayos para los diferentes volúmenes (20, 30, 40 y 50 μ L) de muestras y controles; obteniéndose resultados similares en todos los casos. Esto demuestra que el método de IDD es capaz de detectar a partir de los 20 μ L de analito. Para el método de SRD, con la utilización de 20 μ L se obtiene una buena combinación del toxoide a identificar con los 833 μ L de antitoxina presentes en el gel [20, 22].

Robustez

Para evaluar la robustez de los métodos a estandarizar se realizaron 3 modificaciones de las metodologías descritas para ambos métodos en el PNO 12.012 Ensayo de Identidad para los toxoides diftérico y tetánico en vacunas.

En los ensayos realizados para evaluar este parámetro no se evidenciaron diferencias entre las muestras evaluadas inmediatamente después de desadsorbidas y las evaluadas 5 días posteriores a la desadsorción. Se obtuvieron resultados similares utilizando geles preparados con PBS 1X y con agua destilada, aunque se evidenció que los geles preparados con agua destilada no pueden ser conservados por más de 3 días después de su utilización porque se deterioran fácilmente. Además, los resultados obtenidos en los ensayos empleando geles preparados con agar noble fueron muy similares a los obtenidos utilizando agarosa [20, 22].

Selección de una de las metodologías de inmunodifusión para identificar toxoides diftérico y tetánico en vacunas

Los mejores resultados fueron los obtenidos empleando el método de Inmunodifusión

sión Radial Simple ya que los arcos de precipitación fueron intensos, fáciles y rápidos de detectar. Las líneas de precipitación de la Inmunodifusión doble fueron visibles pero con poca nitidez, lo cual impide una rápida identificación de las muestras.

Los arcos y las líneas de precipitación fueron más intensos en los ensayos de identificación del toxoide diftérico, resultado esperado ya que todas las vacunas analizadas que contienen toxoide diftérico lo presentan a una concentración 50 Lf/mL, mientras que el toxoide tetánico tiene una concentración de 20 Lf/mL.

En los ensayos de Inmunodifusión Radial Simple se evidenció un mayor diámetro de difusión para el toxoide tetánico presente en las vacunas DT, DTP, DTP-HB y vax-TET que para las muestras de vacuna Quimi-Hib. Esto se debe a que las vacunas de Quimi-Hib tienen una menor concentración del toxoide por dosis de vacuna, por lo cual la muestra no difunde prácticamente, es decir, la precipitación ocurre muy cercana al borde del pocillo [20, 22].

Después de estandarizados ambos métodos y teniendo en cuenta la claridad y rapidez en la obtención de los resultados, se decidió implementar la Inmunodifusión Radial Simple para la liberación de vacunas que contengan toxoides diftérico y tetánico en su formulación.

Implementación de los ensayos de Identidad para la liberación de lotes de vacunas bacterianas

Como resultado de la implementación del ensayo de SRD para identificar los toxoides diftérico y tetánico en vacunas se analizaron 3 lotes de Quimi-Hib, 1 lote de DTP y 20 lotes de vacunas vax-TET.

En todos los ensayos realizados se evidenció el cumplimiento de los criterios de va-

lidez, así como resultados positivos para todas las muestras (toxoides tetánicos) comparables con el control positivo.

Estos resultados evidencian que todas las muestras ensayadas para la liberación de lotes pasaron la prueba de identidad.

Teniendo en cuenta las ventajas que proporciona los métodos de Inmunodifusión para identificar toxoides tetánico y diftérico en vacunas en cuanto a: ahorro de reactivo, sencillez y rapidez con respecto a otros métodos como la floculación, se decidió transmitir las experiencias obtenidas a centros productores de vacunas. Como actividad inicial de la incorporación de estos métodos al control de calidad de las producciones de los fabricantes se entrenó a un especialista del BioCen (centro productor de vacunas), lo cual contribuyó de forma eficiente a la generalización de los métodos estandarizados [13].

Aseguramiento de la calidad de los resultados

Las muestras de los 20 lotes de vacuna vax-TET, 3 lotes de Quimi-Hib y el lote de DTP fueron debidamente recepcionadas con la solicitud de ensayo emitida por el área de liberación de lotes, se almacenaron de 2 – 8 °C hasta su utilización. Los datos correspondientes al desarrollo de los ensayos fueron reflejados en los registros de ensayos correspondientes. Finalmente se emitieron los Informes de ensayo, los originales fueron enviados al área de liberación de lotes y una copia fue archivada en el LCB.

Durante la implementación de los ensayos la evaluación de la competencia analítica realizada resultó satisfactoria, demostrándose de esta forma que el especialista evaluado tiene los conocimientos teóricos y prácticos para la realización de estos ensayos.

La calibración de los materiales de referencia utilizados en los ensayos es de vital importancia ya que de esto dependerá en gran medida la confiabilidad de los resultados a obtener de las muestras a ensayar, por lo cual las características de interés deben ser bien controladas. Con este propósito se caracterizaron 2 materiales de referencia empleados en los ensayos de Inmunodifusión Radial Simple: la antitoxina diftérica ADRF(7)/03 y la antitoxina tetánica ATRF(9)/04. En las 3 determinaciones realizadas la concentración obtenida para ambas antitoxinas fue de 222 UEqLf/mL, valor aceptado ya que la incertidumbre del valor estimado reportado por el fabricante es de 182 - 222 UEqLf/mL [13, 24].

Conclusiones

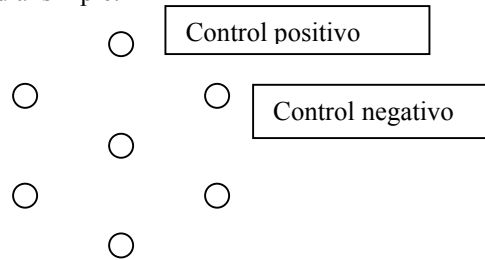
3. Se estandarizaron los métodos de ensayo de Inmunodifusión Radial Simple e Inmunodifusión Doble para identificar los toxoides diftérico y tetánico en vacunas.
4. Se implementó el ensayo de Inmunodifusión Radial Simple para la identificación de toxoides tetánico y diftérico en vacunas.
5. Se incorporaron los ensayos de identidad para la liberación de lotes de las vacunas que contienen toxoides tetánico y/o diftérico en su formulación.
6. Se liberaron por ensayos de Identidad 20 lotes de vacuna vax-TET, 3 lotes de Quimi-Hib y 1 lote de DTP.
7. Se generalizaron los ensayos de Inmunodifusión Doble e Inmunodifusión Radial Simple para la identificación de los toxoides tetánico y diftérico en vacunas a un centro productor de vacunas (BioCen).

Bibliografía

- [1] González P, et al. Determinación de la adsorción de los toxoides diftérico y tetánico en las vacunas antidiftérica-tetánica y antidiftérica-tetánica-pertussis. *VacciMonitor* 1998; 8(3): 2-6.
- [2] Brooks GF, Butell JS, Morse SA. Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 16a ed. El Manual Moderno; 1999. p. 233-7.
- [3] Farizo KM, et al. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: Case report and review of guidelines for management, investigation, and control. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 59-68.
- [4] Willet HP. *Corynebacterium*. In: Joklik WH, Willet HP, Amos DB, Wilfert CM (eds.). *Zinsser Microbiology* 20th ed. East Norwalk, CT, Appleton & Lange; 1992. p. 487-96.
- [5] Wassilak S, Orenstein W, Sutter RW. Tetanus toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W. *Vaccines* 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company; 1999: 441-74.
- [6] Romero R. Microbiología y Parasitología humana: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas 2ª ed. México: Editorial Médica Panamericana.; 1999. p. 377-81.
- [7] Leiva TA. Bacilos Gram positivos no esporulados: *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Listeria* y *Erysipelothrix*. En: Llop A, Valdés-Dapena M M, Zuazo JL. *Microbiología y Parasitología Médicas*. Tomo I. Ecimed Ciudad de la Habana; 2001. p.193.
- [8] Clarridge JE. Gram- Positive Bacilli: *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Listeria*, and *Erysipelothrix*. In: Howard BJ, Keiser JF, Smith TF, et al. (eds.). *Clinical and Pathogenic Microbiology*. 2nd ed. Mosby- Year Book, Inc; 1994.
- [9] Krech T, Dannie GH. *Corynebacterium* and Related Organisms. In: Ballows A, Hausler WJ, Herrman KL, et al. (eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washintong: American Society for Microbiology; 1991.
- [10] Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos N° 800. Normas para la fabricación y control de las vacunas antidiftéricas, anti-tetánicas y antipertussis.
- [11] Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos N° 814. Normas para Sustancias Biológicas No. 46 - Normas para las vacunas conjugadas *Haemophilus* tipo b. Anexo 1.1991.
- [12] National Institute of Public Health and the Environment (RIVM) /Bureau International Cooperation (BIS)/ Vaccine Technology Transfer Centre (VTTC), 1998 International Course on Quality Control of DTP vaccines. November 5-

- 23, 2001 Bilthoven, The Netherlands. Chapter 7 Antigen Content and Identity Testing.
- [13] EDQM. Quality Assurance Documents. European OMCL Network of the Council of Europe. September 2003.
- [14] Asociación Española de Pediatría. Vacunas contra difteria, tétanos y tos ferina 2001 [Consultado el 2003 Dic]. Disponible en: URL: http://www.aeped.es/vacunas/pav/modulo2/Index_Modulo2.htm
- [15] Holmes SJ, Fritzell B, Guito KP, et al. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus toxoid conjugated vaccine in infants. Am J Dis Child; 1993; 147: 832-6
- [16] Avendano A, Ferreccio C, Lagos R, et al. Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine does not depress serologic responses to diphtheria, tetanus or pertussis vaccine at two, four and six months of age. Pediatr Infect Dis J; 1993; 12: 638-43.
- [17] Kaplan SL, Lauer BA, Ward MA, et al. Immunogenicity and safety of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine alone or mixed with diphtheria- tetanus- pertussis vaccine in infants. J Pediatr 1994; 124: 323-7.
- [18] Mortimer Jr, Cartón M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W. Vaccines 3rd ed. Filadelfia, PA, WB Saunders Company; 1999: 140-57.
- [19] Hendriksen CFM y cols. Alternatives to Animal Testing in the Quality Control of Immunobiologicals: Current Status and Future Prospects. ECVAM workshop Report 4. Atla 1994; 22: 420-34.
- [20] Moira E. Melvilla-Smith. Single radial immunodiffusion as a method for the identification and quantitation of diphtheria and tetanus toxoids in adsorbed vaccines. Journal of Biological Standardization (1985) 13, 77-86.
- [21] European Pharmacopeia. Edition 4.5, 2004.
- [22] National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). Standard Operation Procedure. IDENT Immunodiffusion assay. Version: 11, 2001.
- [23] World Health Organization. Production and control of tetanus vaccine. Module IV Microbiological and immunochemical test.
- [24] Norma Cubana NC ISO IEC 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración; 2000.
- [25] Fernández C. Validación de los métodos analíticos. Farm Clin 1990; 7(9): 749-58.
- [26] Levchuk JW. Good Validation Practices: FDA Issues. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 1994; 48(5): 221-3.
- [27] USP. Validation of Compendial Methods (1225), general Information. The United States Pharmacopeia 26 2005.
- [28] US-FDA. International Conference on Harmonization; Guideline on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology; Availability. DHHS, Federal Register; 1995 March 1; 60: 11260.

Inmunodifusión radial simple:



Inmunodifusión doble:

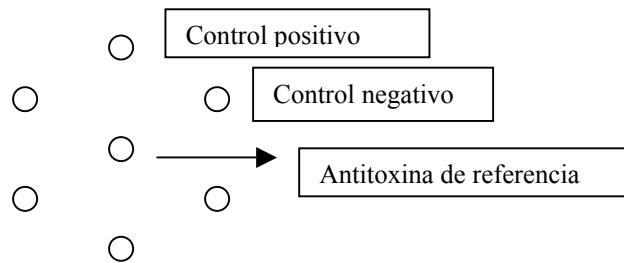


Fig. 1: Esquema de muestras, controles y materiales de referencia en los ensayos de inmunodifusión

MANTENIMIENTO Y CONSERVACIÓN DE CEPAS DE REFERENCIA EN EL LABORATORIO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD DEL CECMED

Lic. Raisi Morales Valdés, Lic. Adamelis Avilés Boza

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

Resumen

Las cepas de referencia del Laboratorio de Control Microbiológico se conservan por congelación a -70°C de la suspensión de microorganismos y en cuentas de cerámica. Este trabajo tiene como objetivo evaluar el comportamiento de la conservación de las cepas de referencia con respecto a viabilidad, pureza y estabilidad, para lo cual se determinó el porcentaje de sobrevivientes, la pérdida de viabilidad y el comportamiento de las características morfológico-culturales y fisiológico-bioquímicas en el tiempo. Todas las cepas mantuvieron la viabilidad, la pureza y la estabilidad en los períodos de tiempo evaluados. Se obtuvo una mayor pérdida de viabilidad para *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacillus subtilis* y las que mejor se conservaron fueron *Candida albicans*, *Escherichia coli* y *Salmonella choleraesuis*. La conservación en cuentas permitió una menor pérdida de viabilidad en todas las cepas a las que se aplicó excepto para *Bacillus subtilis*.

Palabras clave: cepa de referencia, crioprotector, pérdida de viabilidad.

Introducción

El Laboratorio de Control Microbiológico (LCB) del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos CECMED, cuenta con una colección de cepas de referencia, también llamadas cepas de control de calidad, que son cepas caracterizadas a las cuales se les ha determinado su criterio de actuación para un ensayo particular [1] y se emplean como control en los ensayos microbiológicos, como controles positivos y negativos, como organismos indicadores y como estándar de identificación [2].

Las cepas microbianas de referencia son extremadamente vulnerables, ya que pue-

den contaminarse o sufrir cambios en su comportamiento, por lo que, además de contar con métodos adecuados de conservación, es necesario establecer un control de calidad durante el período de conservación que garantice que las mismas mantengan la pureza, la viabilidad y la estabilidad y se puedan obtener resultados confiables en los ensayos.

En el LCB se conservan las cepas de referencia por congelación a -70°C de la suspensión de microorganismos en un medio con un crioprotector en bulbos de vidrio de 2 mL y se aplicó otra variante como el empleo de cuentas de cerámica embebidas en la suspensión de microorganismos con un crioprotector.

Este trabajo tiene como objetivos evaluar el comportamiento de la conservación de las cepas de referencia con respecto a viabilidad, pureza y estabilidad, mediante la determinación del porcentaje de sobrevivientes, la pérdida de viabilidad en el tiempo, así como la evaluación del comportamiento de la estabilidad mediante el comportamiento de las características morfológico-culturales y fisiológico-bioquímicas durante la conservación.

Materiales y Métodos

Cepas

Las cepas de referencia son de origen ATCC que fueron adquiridas por el CECMED a través de una donación del Instituto Nacional de Control de la Calidad en Salud (INCQS) de Brasil, las mismas se

emplean en ensayos como Límite microbiano, Esterilidad y Promoción de crecimiento de los medios de cultivo.

- *Candida albicans* 0001 (ATCC 10231).
- *Bacillus subtilis* 0002 (ATCC 6633).
- *Staphylococcus aureus* 0003 (ATCC 6538).
- *Escherichia coli* 0004 (ATCC 10536).
- *Salmonella choleraesuis subsp. choleraesuis serotipo choleraesuis* 0005 (ATCC 10708).
- *Pseudomonas aeruginosa* 0006 (ATCC 9027).

Conservación

Se aplicaron dos métodos de conservación:

- Congelación a -70°C de la suspensión de microorganismos empleando skim milk y glicerol como crioprotectores, en bulbos de vidrio de 2 mL.
- Congelación a -70°C en cuentas de cerámica embebidas en la suspensión de microorganismos empleando glicerol como crioprotector.

Controles de calidad

Los controles de calidad se realizaron antes de la conservación, una semana después, a los 6 meses y después anualmente.

Comprobación de la pureza

Las cepas se sembraron en Caldo Triptona de Soya, se incubaron 24 horas de 30 a 35°C y se realizó Tinción de Gram y observación al microscopio óptico para ver si no había contaminación con otra especie. Se sembró, además, en Caldo Tioglicolato para detectar posibles contaminantes anaerobios.

Comprobación de las características morfológicas y culturales

Las cepas bacterianas se sembraron en medio Agar Triptona de Soya y se incubaron por 24 horas de 30 a 35°C , se observaron las características de las colonias, se

realizó Tinción de Gram y preparaciones en fresco para observar las características de las células.

La cepa de levadura *Candida albicans* 0001 (ATCC 10231), se sembró en medio Agar Extracto de Malta y se incubó por 72 h a 25°C ; se sembró, además, en dos frascos de 100 mL con 30 mL de Caldo Extracto de Malta que se incubaron por 7 días a 25°C . Se observaron las características del crecimiento en medio líquido y en medio sólido y se realizaron preparaciones en fresco a los 3 días y a los 7 días para observar las características de las células y las estructuras de reproducción.

Control de viabilidad

La viabilidad se determinó mediante conteo de las UFC/mL por el método de Miles-Mishra [3] en medio Agar Triptona de Soya para las cepas bacterianas y en Agar Extracto de Malta para la de levadura.

Con los resultados obtenidos se determinó la pérdida de viabilidad como el logaritmo de la diferencia entre las UFC iniciales obtenidas antes de la congelación y las obtenidas después de la congelación [4].

Estabilidad

Para comprobar la estabilidad de las cepas durante la conservación, se le realizó control de pureza y comprobación de las características morfológico-culturales como se describió anteriormente. Se comprobó, además, el comportamiento de las características fisiológico-bioquímicas típicas de cada especie y los ensayos se realizaron según se describe en la bibliografía [5].

Resultados

En la Fig 1, se puede apreciar el comportamiento de la pérdida logarítmica de la viabilidad para todas las cepas, como se puede apreciar todas las cepas se mantienen viables por los dos métodos en los períodos de tiempo evaluados, pero muestran diferencias en su comportamiento.

La cepa de *Candida albicans* se conserva bien por ambos métodos de conservación, aunque se obtienen mejores resultados en la conservación en cuentas. En *Bacillus subtilis* hay una elevada pérdida de viabilidad por ambos métodos a partir del año de conservación y la pérdida es mayor para la conservación en cuentas y a los 2 años está por debajo de los niveles aceptados (10^5 - 10^6 UFC/mL) [6]. En *Staphylococcus aureus* solo se aplicó el método de la suspensión, ya que fue la primera cepa que se conservó en el laboratorio y no se tenía implementado el otro método, esta cepa ya lleva tres años de conservación y se mantiene con un buen nivel de viabilidad ($>10^5$ UFC/mL) a pesar de que a partir de los 2 años de conservación se produce un aumento de la pérdida de viabilidad. *Escherichia coli* se mantiene con un buen nivel de conservación por ambos métodos después de los 2 años pero se obtienen mejores resultados para la conservación en cuentas, esto confirma que esta cepa es una de las más estables, la American Type Culture Collection ha estimado su vida útil conservada en congelación por ser mayor de 30 años [7].

Pseudomonas aeruginosa es la cepa que más dificultades ha demostrado ya que con solo un año de conservación muestra una gran pérdida de viabilidad por ambos métodos y aunque todavía se mantiene por encima de los niveles aceptables de UFC/mL, la tendencia continua siendo a disminuir. Sin embargo *Salmonella chole-*

raesuis es la cepa que mejor se ha conservado por ambos métodos, donde la pérdida de viabilidad se mantiene muy baja después de 2 años de conservación y es casi similar para los dos métodos.

Todas las cepas mostraron una buena estabilidad ya que el comportamiento de las características morfológico-culturales y fisiológico-bioquímicas ensayadas se mantuvo de acuerdo a la descripción de las especies.

Discusión

La congelación es un método de conservación a largo plazo donde el agua se hace no disponible a las células al mantenerlas a muy bajas temperaturas. Las células se congelan en suspensión con un agente crioprotector y se almacena a temperaturas inferiores a los 0 °C. La mejor temperatura de conservación es -196 °C en Nitrógeno líquido ya que la viabilidad celular se mantiene casi independiente del período de almacenamiento y los sistemas biológicos se mantienen genéticamente estables [8]. La conservación a temperaturas entre -60 °C y -80 °C también puede dar buenos resultados cuando no hay nitrógeno líquido disponible y en aplicaciones no críticas donde alguna pérdida de viabilidad puede ser tolerada [9].

La conservación de cepas en laboratorios pequeños como el de CECMED presenta muchas dificultades por lo que se hace necesario desarrollar métodos de preservación útiles que se adapten a las condiciones de trabajo [4].

Con este trabajo se demostró que las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacillus subtilis* mostraron una mayor pérdida de viabilidad mientras que *Candida albicans*, *Escherichia coli* y *Salmonella choleraesuis* se conservaron mejor. Se demostró además que la conservación en cuentas resultó más

favorable para todas las cepas en que se aplicó excepto para *Bacillus subtilis*. Se puede concluir que a pesar de haber obtenido buenos resultados con algunas cepas, con otras es necesario seguir buscando alternativas, ya que dada la diversidad microbiana, cada microorganismo soporta determinados métodos de conservación mejor que otros y se hace necesario tomar precauciones especiales en su conservación. No existe un método general de conservación de los microorganismos por lo que siempre hay que determinar el más aconsejable para cada caso [8].

No obstante, los resultados de viabilidad obtenidos se pueden catalogar de buenos ya que la conservación a -70°C por lo general se recomienda para 1 a 2 años en dependencia del tipo de cepa y la formulación empleada [2, 3].

Referencias Bibliográficas

- [1] American Type Culture Collection-ATCC Technical bulletin No. 1. Come Directly to the Source. 2001.
- [2] American Type Culture Collection-ATCC Technical bulletin No.6. Reference strains: How many passages are too many? 2003.
- [3] Castro G, Hernández JT, Aquino C, Manual sobre Conservación de Microorganismos. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. México, D.F., 2000.
- [4] Harbec PS, Turcotte P, Preservation of *Neisseria gonorrhoeae* at -20°C . J. Clin. Microbiol. 1996, 34: 1143-1146.
- [5] Holt JG (Ed.), Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1994.
- [6] Smith D, Culture collections over the world. Int Microbiol. 2003, 6: 65-100.
- [7] Koenig GL, Viability of and Plasmid Retention in Frozen Recombinant *Escherichia coli* over Time: a Ten-Year Prospective Study. Appl. Environ. Microbiol. 2003, 69: 6605-6609.
- [8] García MD, Uruburu F, La conservación de cepas microbianas. Actualidad SEM 1998, 30:12-16.
- [9] Perry SF. Freeze-Drying and Cryopreservation of bacteria. Molecular Biotechnology, 1998 9: 59-64.

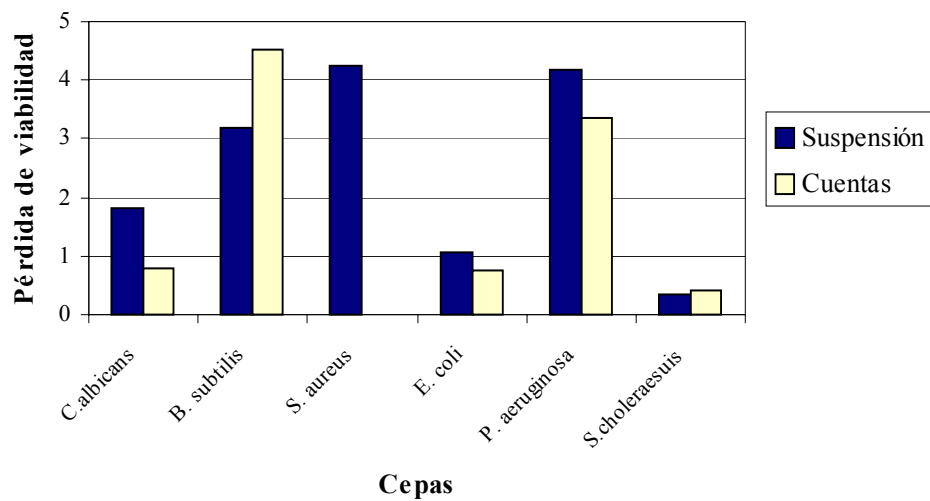


Fig. 1. Pérdida logarítmica de la viabilidad a los dos años de conservación (*P. aeruginosa*, 1 año).

Tesis de Grado

INSPECCIONES DE BUENAS PRÁCTICAS A LA FABRICACIÓN DE BIOLÓGICOS EN CUBA: CARACTERIZACIÓN E IMPACTO

MSc. Biorikys Yáñez Chamizo, Dr. Rafael B. Pérez Cristiá, MSc. Mario Landys Chovel Cuervo

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Resumen

Las Inspecciones Farmacéuticas Estatales en Cuba tienen la función de garantizar que los fabricantes de medicamentos cumplan con los requerimientos previos a la autorización de fabricación y con las Buenas Prácticas aplicables a cada producción. El objetivo de este trabajo fue realizar una evaluación integral acerca del desempeño de las inspecciones realizadas por el CECMED a la fabricación de biológicos en los últimos cinco años, para lo cual se analizaron los documentos legales, normativos y del sistema de gestión de la calidad relacionados con el proceso, se seleccionaron y evaluaron indicadores de eficiencia y se analizaron los principales resultados obtenidos. Derivado de este análisis se identificó el nivel de actualización que poseen los documentos que sustentan esta función reguladora y el desempeño que la misma ha tenido en el período analizado, al mismo tiempo que permitió la identificación de los logros del proceso, así como sus debilidades y proyecciones de trabajo.

Palabras claves: inspección, buenas prácticas, caracterización, impacto.

Introducción

Las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM) son entidades independientes de los fabricantes y generalmente adscritas a los Ministerios de Salud de los países que las poseen. Ellas están destinadas a cumplir las funciones de control de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos mediante el desempeño de las funciones de evaluación, registro, inspección, control y vigilancia. El 21 de abril de 1989 fue creado, mediante la Resolución

No. 73 del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), Autoridad Reguladora de Medicamentos en la República de Cuba, el cual cumple y procede en correspondencia con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Dentro de las ARM, las inspecciones (que en el país reciben la designación de Inspección Farmacéutica Estatal, IFE) tienen la función de garantizar que los fabricantes de medicamentos, incluyendo los productos biológicos, cumplan con los requerimientos previos a la autorización de fabricación y particularmente con los códigos de Buenas Prácticas aplicables a cada producción [1]-[4].

En general, el proceso de inspecciones a nivel internacional contribuye a la elevación de los estándares de calidad de los productos farmacéuticos y por ello resulta esencial caracterizar dicha actividad a fin de evaluar su desempeño e impacto sobre la industria.

El objetivo de este trabajo se centra específicamente en la caracterización del proceso de Inspección Farmacéutica Estatal desarrollada en la industria biofarmacéutica cubana durante los últimos 5 años.

Métodos

Desde el punto de vista metodológico se concibió la realización de esta investigación partiendo de la revisión y análisis exhaustivo de toda la información y documentación relacionada con el proceso de Inspección Farmacéutica Estatal ejecutado desde enero/2000 – diciembre/2004 a los fabricantes de biológicos. La revisión realizada incluyó cartas, informes, procedimientos, instructivas, registros, documentos regulatorios y/o normativos, comunicaciones y otros instrumentos de trabajo.

Caracterización cualitativa - cuantitativa del proceso de inspecciones

Base legal, normativa y/o reglamentaria

Se procedió a realizar una extensa revisión bibliográfica referente a las pautas, guías y regulaciones nacionales relacionadas con la planificación, organización y ejecución de las inspecciones de Buenas Prácticas a la industria de productos biológicos así como del contexto normativo que lo amparaba.

Las regulaciones y normativas se clasificaron en dos grupos a fin de facilitar su análisis y evidenciar el desarrollo evolutivo de la documentación del proceso de IFE. En el primero de ellos se agruparon los documentos generales relativos al proceso de inspecciones y la concesión de Licencias, mientras que en el segundo se incluyeron los relacionados con las pautas específicas de Buenas Prácticas aplicables a la producción y control de productos biológicos. Todos estos documentos se ordenaron cronológicamente para su análisis y descripción, teniendo en consideración en qué etapas fueron utilizadas y aplicadas.

Documentos del sistema de gestión de la calidad vinculados a la IFE

Respecto a los requisitos del sistema de gestión de la calidad del CECMED, se seleccionaron y examinaron los procedimientos, instructivas y registros de instructivas referidos al proceso de inspecciones vigentes a principios del año 2000 y a finales del 2004, con el objetivo de esclarecer y determinar los cambios o modificaciones más importantes en el transcurso de los 5 años evaluados y qué nuevos aspectos fueron incorporados como reflejo del desarrollo institucional del CECMED y de la actividad de inspecciones en particular.

Comportamiento de indicadores del proceso de inspecciones

Para evaluar la eficacia del proceso se seleccionaron indicadores teniendo en cuenta la información que brindan los mismos sobre el impacto de las IFE en la industria biofarmacéutica cubana y el grado de control del CECMED sobre las entidades que conforman esta industria, tomando como referencia las Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas, los indicadores de la OMS para la función inspecciones regulatorias, entre otras fuentes. Los indicadores seleccionados fueron los siguientes:

- Cumplimiento de la frecuencia anual establecida para los centros productores de biológicos.
- Cumplimiento de los plazos establecidos en el Reglamento del Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas (LSOF). para la emisión del dictamen correspondiente a las solicitudes recibidas.
- Situación de las líneas de producción de biológicos respecto a las licencias.
- No conformidades más frecuentes y su clasificación.

- Calificación y certificación de los inspectores.

Para el manejo y procesamiento de los datos e informaciones se aplicaron métodos estadísticos descriptivos usando las herramientas del Microsoft Excel. Algunos resultados fueron graficados para facilitar su análisis.

Logros y evaluación del impacto

Se realizó una identificación de los aspectos que desarrolla satisfactoriamente el CECMED en materia de IFE y se analizaron los aspectos más relevantes indicativos del impacto que esta actividad posee sobre el desarrollo de la industria de biológicos y del propio accionar regulador de la ARM.

Debilidades y proyecciones del proceso de IFE

Se identificaron los aspectos susceptibles de mejoras en el proceso, tomando como referencia las recomendaciones de la OMS para la actividad (algunas de ellas incluidas en los informes de las evaluaciones realizadas al CECMED en los años 2000, 2002 y 2003] y como resultado se elaboró una propuesta con las proyecciones de trabajo para su fortalecimiento.

Resultados y discusión

Caracterización cualitativa - cuantitativa del proceso de inspecciones

Base legal, normativa y/o reglamentaria

A. Proceso de inspecciones y concesión de licencias

Para describir el entorno regulador en que se desarrollaba el proceso de inspecciones a principios del 2000 es preciso mencionar, en primera instancia, el Reglamento de Inspección Estatal de la Calidad de los Medicamentos emitido en 1992 (y amparado por la Resolución Ministerial No.

172], que tuvo su actualización en el mes de octubre del 2000, cambiando su título por Reglamento de la Inspección Farmacéutica Estatal (amparado por la Resolución Ministerial No. 120 de ese año) y que fue posteriormente modificado, mediante la Resolución No. 02/2002 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública [5].

El Reglamento de Inspección Estatal de la Calidad de los Medicamentos, constituyó el primer documento legal específico para la Inspección de medicamentos. La Ley de la Salud Pública dictada en 1983 sólo reconoció, dentro del marco de la Salud Pública, las inspecciones realizadas por el Área Especializada de Higiene y Epidemiología para los efectos higiénicos y sanitarios, pero no respaldó inspecciones en función de la verificación de Buenas Prácticas, ya que en ese entonces, aunque existían en el mundo, no se habían adoptado en Cuba ni se habían emitido. Dadas estas condiciones, el mencionado reglamento tuvo como basamento legal el Reglamento General de la Inspección Estatal, Decreto 100 de Febrero de 1982, que facultó a los Jefes de los Organismos de la Administración Central del Estado a dictar el Reglamento de la Inspección Estatal de la rama, subrama o actividad de la cual son rectores, así como cuantas disposiciones complementarias se requirieran para la mejor aplicación del Reglamento General.

El Reglamento del 2000 abarca aspectos tales como términos y definiciones aplicables, los objetivos, las atribuciones y funciones de quienes realizan la Inspección Estatal de la Calidad de los Medicamentos, la clasificación de las inspecciones por su planificación, alcance y objetivos, el procedimiento y ejecución de éstas, los relacionados con los inspectores y sus requisitos, además de los deberes y atribuciones

de las entidades sujetas a inspección. Con el mismo se facultó a los inspectores para la realización de las inspecciones en aras de comprobar la aplicación y el cumplimiento de las Buenas Prácticas aplicables y vigentes en las áreas de investigación y desarrollo, producción, almacenamiento, transportación y venta de medicamentos, verificar el cumplimiento de la información declarada en el Expediente para el Registro Sanitario (en los casos en que procediera), corroborar los resultados de las acciones correctivas, así como realizar una investigación debido a una reclamación o queja reportada.

La segunda edición del documento, el Reglamento de la Inspección Farmacéutica Estatal, fue aprobada el 4 de octubre del 2000, mediante la Resolución Ministerial No. 172. Con esta actualización en el alcance quedan incluidos los ingredientes farmacéuticos activos y a las materias primas para la obtención de derivados plasmáticos, se amplían los objetivos que se persigue con la IFE así como las funciones y atribuciones del CECMED para la ejecución de la misma y el capítulo relativo a los inspectores y sus requisitos de calificación. Además, siguiendo los lineamientos de la OMS, también se establece una frecuencia anual de inspección para los centros productores de biológicos y se incorpora la clasificación de las inspecciones en integrales, de seguimiento, concisas y especiales.

Las modificaciones efectuadas en el 2002, mediante la Resolución No. 02/2002 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, tuvieron como objetivo fundamental la inclusión de los capítulos VI y VII referidos a las Infracciones y sanciones así como a las Apelaciones, aspectos no contemplados en los documentos anteriores.

Otro documento normativo de mucha trascendencia para el proceso de inspecciones y que ha sido objeto de grandes cambios y nuevas concepciones en los años evaluados es el relacionado con el otorgamiento de autorizaciones a las entidades que operan con medicamentos. Partiendo de una primera versión elaborada y aprobada a mediados de la década del 90, en abril de 1998 fue emitida la Instrucción No. 5/98 por parte del MINSAP para el otorgamiento de Licencias de Producción a las entidades dedicadas a la producción farmacéutica con una vigencia de 2 años. La misma incorporó como requisito la presentación de una información general sobre las operaciones de fabricación de los medicamentos, diagnosticadores o materias primas y de la entidad solicitante, la que debía corresponderse con la información solicitada en el Anexo I de dicha instrucción (si se trataba de la producción de productos farmacéuticos y diagnosticadores) o con el Anexo II (si se correspondía a la fabricación de algún producto biofarmacéutico).

A partir del 6 de octubre del 2000, a través de la Resolución Ministerial No.173, se aprueba el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas vigente en la actualidad, donde se establece por primera vez la obligatoriedad de poseer una autorización expedida por el CECMED para las operaciones de fabricación, distribución, importación y exportación de medicamentos (incluyendo productos biológicos) e ingredientes farmacéuticos activos (con una vigencia de 5 años).

El Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas, puesto en vigor desde el 20 de abril del 2002, está compuesto por 10 capítulos, incluyendo las disposiciones generales, transitorias y finales, en el cual aparece descrita la información detallada que debe contener un expediente para la solicitud de

otorgamiento o renovación de una Licencia (para cada una de las operaciones farmacéuticas), atendiendo a los aspectos técnicos, legales, administrativos y económicos. Dispone también los requerimientos y procedimientos de solicitud y evaluación, con los plazos establecidos para emitir los dictámenes relacionados con el otorgamiento, renovación y modificación de las LSOF. Sus disposiciones generales señalan obligaciones que debe cumplir el titular de la licencia y una serie de prerrogativas y facultades que se le asignan al CECMED, mientras que las disposiciones transitorias tratan aspectos sobre la implementación paulatina del Reglamento, con fecha tope el 3 de enero del 2005, para entidades con licencias de Producción vigentes, a cargo de actividades que no podían ser licenciadas hasta ese momento (distribución, importación y exportación) o sin autorización alguna. En las disposiciones finales se establecen las prerrogativas del MINSAP para que se aplique o no el Reglamento de LSOF y se faculta al CECMED para dar cumplimiento a lo dispuesto y dictar todas las disposiciones complementarias que se requieran [6].

A modo de establecer una herramienta que facilitara metodológicamente la clasificación de las deficiencias de las Buenas Prácticas y de la reglamentación farmacéutica, el 19 de mayo del 2003, a través de la Resolución No. 42/2003 del CECMED, se aprobó la Guía para la clasificación de las no conformidades detectadas en las inspecciones farmacéuticas estatales. Bajo este documento el CECMED oficializa por primera vez la clasificación de las deficiencias en críticas, mayores u otras (en dependencia de la naturaleza, extensión y repetibilidad de las no conformidades y la categoría de los productos evaluados), constituyendo así un instrumento útil para

uniformar los criterios de sus inspectores. Además, reconoce que la determinación de no conformidades críticas implican la cancelación temporal o permanente de la Licencia y exige la toma de acciones correctivas inmediatas por parte de las entidades, decisión que también se tiene en cuenta cuando son detectadas numerosas no conformidades (lo cual indica que los procesos u operaciones no están controlados suficientemente), o cuando se mantengan o repitan las mayores identificadas en inspecciones anteriores, señalando que la entidad no ha implementado las acciones correctivas adecuadas para evitar su recurrencia [7].

B. Buenas Prácticas aplicables en la producción y control de productos biológicos

Las 3 primeras guías de Buenas Prácticas referidas a la fabricación y control de calidad de los medicamentos en el país, aplicables a los productos biológicos, fueron promulgadas como Normas Cubanas Recomendadas mediante Resoluciones Conjuntas del extinto Comité Estatal de Normalización y el Ministerio de Salud Pública en 1992, tituladas Buenas Prácticas de Producción Farmacéutica, Buenas Prácticas de Laboratorio y como anexo de la primera las Buenas Prácticas de Producción. Producciones Estériles, labor reglamentaria y normativa que continuó posteriormente con la emisión de otras pautas de apoyo, como parte de sus funciones y atribuciones.

Comenzando por las pautas más generales, la Norma Cubana de Buenas Prácticas de Producción Farmacéutica, vigente desde marzo/1992 hasta octubre/2000, constituyó el primer documento en el cual se establecieron los requisitos mínimos a cumplir en la producción de medicamentos a mediana y gran escala. La necesidad de aprobar

unas Buenas Prácticas de Fabricación que estuviesen a la altura del desarrollo alcanzado por la industria y de las nuevas tendencias a nivel internacional hizo que, con el amparo legal de la Regulación No. 167 del MINSAP, se aprobara la Regulación No. 16-2000 sobre Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Farmacéuticos, las cuales están vigentes hasta la fecha. A diferencia de la NC 26-211 que fue elaborada considerando los códigos vigentes en países como México, Inglaterra, Venezuela, Estados Unidos y un borrador o proyecto de la OMS sobre la temática, la Regulación No. 16-2000 fue concebida básicamente a partir de las recomendaciones de la Comunidad Europea y de la OMS vigentes en ese entonces [8].

La norma de Buenas Prácticas de Laboratorio (NC 26-212), señala los requisitos específicos a considerar por los laboratorios especializados en ensayos físicos, físico-químicos, microbiológicos y biológicos. La aprobación de la Regulación No. 37-2004 Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos (BPLCM), constituyó un paso de avance determinante al incorporar y/o actualizar algunos de los más novedosos elementos de las normas de Sistema de Calidad en Laboratorios y de Buenas Prácticas en sentido general, ya que entre otros aspectos amplía los elementos contemplados en la NC 26-212 en un 93.3% y posee un alto grado de actualización pues aborda elementos no contemplados en ésta en un 80 % de sus acápites [9].

Teniendo en consideración los requisitos especiales que debían cumplirse en la fabricación de los productos estériles, a fin de reducir al mínimo la contaminación microbiana, la presencia de partículas y pirógenos y la importancia especial que reviste el aseguramiento de la esterilidad en estas producciones, a partir de diciembre de

1995 entró en vigor la NC 26-211-1 Buenas Prácticas de Producción. Producciones Estériles, aprobada en 1993.

En el año 2002 la OMS actualizó, a través de la emisión del Anexo 6 de la SIT 902, los requerimientos emitidos 10 años antes en la SIT 823 para fabricación de los productos estériles, para lo cual tuvo en consideración básicamente los lineamientos establecidos en la Unión Europea para este tipo de producción. Cuba, en correspondencia con el nuevo estado del arte elaboró y aprobó, en mayo del 2003, el Anexo 04 Buenas Prácticas para la fabricación de productos estériles, la que constituye un salto cualitativo y cuantitativo respecto a la norma anterior (NC 26-211-1), donde más del 90 % de los apartados reflejados en la norma fueron actualizados y/o enriquecidos con la nueva regulación. Se destaca la inclusión de los requisitos correspondientes a las tecnologías de aisladores y de conformar / llenar / sellar, así como los relacionados con la calificación / validación, los cuales han ido ganando terreno y resultan indispensables en la producción de medicamentos estériles [10].

Respecto a las Buenas Prácticas de Producción de Productos Biológicos, el CECMED adoptó a principios del 2000 el Anexo 1 de la Serie de Informes Técnicos 822 mediante la emisión de la Circular No. 2/99, la cual fue ratificada un año más tarde por la Circular No. 3/2000, actualmente vigente [11], [12].

Otros documentos de Buenas Prácticas han sido aprobados por el CECMED, entre las cuales se encuentran las relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos en investigación y la obtención de agua de uso farmacéutico y vapor limpio, mientras que otras como las correspondientes a Ingredientes Farmacéuticos Activos, líquidos

y semisólidos se encuentran actualmente en elaboración [13], [14].

Documentos del sistema de gestión de la calidad vinculados a la IFE

Los instrumentos y rutinas de trabajo posibilitan la realización de las inspecciones de manera planificada y organizada, con las necesarias evidencias documentadas del seguimiento, cumplimiento y calidad de las mismas. Para esto es necesario la revisión y análisis sistemático de los documentos del sistema de gestión de la calidad en implementación por el CECMED (Procedimientos Normalizados de Operación, Instructivas y Registros de Instructiva) inherentes a la IFE y que establecen todas y cada una de las actividades vinculadas con el proceso.

El primer PNO relacionado con el proceso fue aprobado en diciembre de 1993, el que estaba asociado con la elaboración y aprobación del programa de inspecciones. En la medida que transcurrían los años se fueron incorporando otros sobre la realización de las mismas, confección del informe, archivo de la documentación, toma de muestras y a principios del año 2000 el proceso contaba con un total de 8 procedimientos, mientras que el 2004 concluyó con 9 PNO, 2 instructivas y 1 registro de instructiva.

Desde el punto de vista técnico los procedimientos y otros documentos revisados sufrieron grandes transformaciones y se establecieron aspectos novedosos, teniendo en cuenta tanto la actualidad regulatoria nacional como el estado del arte sobre las temáticas en cuestión, dando respuesta además a las recomendaciones dadas al CECMED por expertos de la OMS en las visitas realizadas al país en octubre del 2000, octubre del 2002 y junio del 2003. Dentro de estos aspectos actualizados o incluidos durante el período se encuentran:

- Programas de Inspección / Registro para Control de Afectaciones.
- Declaración de Ausencia de Conflicto de Intereses.
- Plan de la Inspección.
- Registros para la documentación de las observaciones, de las NC y para la verificación de las acciones correctivas.
- Informe de la Inspección Farmacéutica Estatal.
- Metodología para la evaluación y certificación de los inspectores.

Comportamiento de indicadores del proceso de inspecciones

- Cumplimiento de la frecuencia anual establecida para los centros productores de biológicos.

Los programas de IFE a los productores de biológicos fueron elaborados teniendo en cuenta las solicitudes de licencias recibidas y el cumplimiento de la frecuencia anual a todas las producciones licenciadas. Luego del análisis del registro de inspecciones realizadas contra las planificadas, así como de los registros de control de las LSOF vigentes, se pudo comprobar que en ninguno de los años evaluados se cumplió con dicha frecuencia, siendo el año 2004 el de mayor afectación. En el período 2001–2004 no fueron inspeccionadas un total de 21 líneas productivas con la frecuencia anual establecida, distribuidas como sigue: 2 en el 2001, 5 en el 2002, 4 en el 2003 y 10 en el 2004 (incluso 6 de ellas no fueron controladas en más de 24 meses, 4 de ellas pertenecientes a un mismo Centro).

Con el objetivo de conocer las causas de este comportamiento se revisaron los registros de control de afectaciones al Programa de IFE desde su puesta en vigor, donde se pudo conocer que el 50 % de las inspecciones planificadas durante el período sufrió algún tipo de modificación, siendo la suspensión a solicitud de las entida-

des el motivo más frecuente de afectación, lo cual tuvo una gran incidencia en el cumplimiento de la frecuencia anual establecida.

- *Cumplimiento de los plazos establecidos en el Reglamento del Sistema de LSOF para la emisión del dictamen correspondiente a las solicitudes recibidas*

Sobre el cumplimiento de los tiempos de duración del trámite de licencia, se evaluó el comportamiento real con las solicitudes recibidas a partir del 20 de abril del 2002, fecha en que entró en vigencia el Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas” concluidos antes del 31 de diciembre del 2004. Tal y como se establece en la Resolución No. 01/2002 (sin contar la solicitud y evaluación de información adicional), el proceso de otorgamiento o no de la LSOF debe transcurrir dentro de los 130 días hábiles después de realizada la solicitud, a menos que sea necesaria una inspección de seguimiento con lo cual el plazo total se convierte en 274 días hábiles (pasando por un primer dictamen parcial antes de los 100 días). Las Fig. 1 y 2 muestran el comportamiento de los plazos establecidos para los trámites que recibieron el certificado de LSOF desde la inspección integral, así como para los que quedaron pendientes de inspección de seguimiento.

Desde la entrada en vigor del Reglamento del Sistema de LSOF, el CECMED ha cumplido con el tiempo asignado para la evaluación integral de las solicitudes, ya que los procesos concluidos lo hicieron antes de los 130 días establecidos, a excepción de los trámites 4to y 5to en los que las inspecciones programadas fueron suspendidas a solicitud de la entidad. Puede observarse, sin embargo, que el cumplimiento del tiempo establecido para la duración de los trámites no se ha compor-

tado de forma homogénea, si se tiene en cuenta que la desviación estándar alcanza el valor de 49.3, debido en gran medida a la ejecución de las inspecciones integrales correspondientes a las solicitudes realizando modificaciones a los programas aprobados. El valor promedio es igual a 87.3 días, muy por debajo del tiempo reglamentado.

Los trámites que concluyeron en inspección de seguimiento, por su parte, tuvieron un comportamiento similar a los que fueron concluidos luego de la inspección integral, ya que los tiempos se ajustaron a los 100 y 274 días establecidos (con un promedio de 97 y 216,7 días respectivamente), a excepción del 4to y 7mo trámite que fueron excedidos igualmente por la suspensión de las inspecciones programadas a solicitud de las entidades.

Analizando todos los procesos en su conjunto, se puede plantear que las afectaciones en los programas de las inspecciones no solamente inciden sobre el cumplimiento de la frecuencia anual de las inspecciones, sino que también influye en el cumplimiento de los plazos establecidos en el Reglamento sobre el Sistema de LSOF.

Resulta notable en este análisis el hecho de que la suspensión de IFE a solicitud de las entidades constituye el porcentaje más significativo de las afectaciones ocurridas durante el período. Entre las principales causas alegadas por los fabricantes para solicitar la suspensión de una inspección, se pueden encontrar las relacionadas con tareas de remodelación en curso o en fechas cercanas a las previstas para la inspección o la prioridad otorgada a compromisos de producción que no permiten atender adecuadamente a los inspectores.

• *Situación de las líneas de producción de biológicos respecto a las licencias*

El comportamiento de las líneas de producción de biológicos respecto a las licencias en el período aparece en la Fig. 3, donde se graficaron los porcentos de las líneas de producción con y sin LSOF, así como otras que poseen licencias para determinados productos pero no para todos los declarados en el CECMED en los Registros Sanitarios correspondientes (estos aparecen con la indicación de Parcial). Como puede observarse, el porciento de líneas de producción de biológicos con licencias ha ido aumentando en el transcurso de los años, con un ligero decrecimiento en el 2004, debido a que éste concluyó con 4 líneas de producción no licenciadas, dos más respecto al 2003. Dos de estas líneas de producción, relacionadas ambas con la fabricación del IFA de un mismo producto, no renovaron las licencias correspondientes, por cuanto las operaciones que se realizaban en las mismas pasaron a mediados de año a una nueva Planta de Producción con el objetivo de elevar el nivel de cumplimiento de las Buenas Prácticas (en trámites de LSOF a finales del 2004); las otras dos están vinculadas con la fabricación de los IFA de otros tres productos (dos ellos registrados durante el año), las cuales no cumplen con los requerimientos nacionales de Buenas Prácticas, cuyas operaciones serán transferidas hacia una nueva Planta inaugurada en el mes de diciembre, prevista para ser inspeccionada en el transcurso del 2005.

El incremento de las líneas de producción de biológicos con LSOF demuestra cómo el accionar sistemático del CECMED sobre la industria biofarmacéutica cubana ha favorecido fomentar una mayor cultura respecto al cumplimiento e importancia de las Buenas Prácticas, en aras de obtener productos con calidad, seguros y eficaces,

con lo cual se beneficia no solo la población hacia la cual van dirigidos los productos, sino también su comercialización en el mercado internacional, con las ganancias que esto implica.

• *No conformidades más frecuentes y su clasificación*

Tal y como se ha referido en este trabajo, desde mayo del 2003 fue aprobada la guía para la clasificación de las no conformidades detectadas en las inspecciones farmacéuticas estatales [7]. Aún cuando hasta septiembre del 2004 no se estableció por procedimiento, la incorporación en los informes de inspección de las no conformidades que el CECMED consideraba críticas, esta actividad comenzó a ejecutarse a partir del 1° de enero del 2004 de forma experimental, lo que hace posible analizar y determinar las no conformidades más frecuentes detectadas durante el último año y su clasificación. En el transcurso del año evaluado fueron detectadas más de 210 no conformidades, donde las más frecuentes por categoría son las siguientes:

CRÍTICAS: Procedimientos de esterilización / despirogenización no validados; Materias primas no ensayadas y/o liberadas por Calidad; Equipamiento usado para operaciones de producción complejas de productos críticos no calificados.

MAYORES: Inadecuada calificación, operación, calibración y mantenimiento de equipos e instrumentos de medición; Sistemas de apoyo ingenieros no calificados; Identificación inadecuada o inexistente de materias primas, materiales, productos intermedios, a granel, terminados, equipos e instalaciones; Procedimientos de limpieza del equipamiento de producción no validados; Productos en cuarentena accesibles a personal no autorizado / cuarentena física no definida e identificada adecuadamente y/o respetada; Cantidad insuficiente

de personal para las operaciones de producción y control; Inexistencia / inadecuado registro e investigación de las desviaciones y no conformidades; Proveedores no evaluados; Cambios mayores no aprobados por el CECMED en el Registro Sanitario.

OTRAS: Muestras de retención en cantidad insuficiente para la repetición completa de todos los ensayos en dos ocasiones; Soluciones inadecuadamente etiquetadas; Gráficos de control no implementados.

• *Calificación y certificación de los inspectores*

El procedimiento para la evaluación y certificación de los inspectores farmacéuticos estatales fue aplicado en 2 ocasiones a los especialistas del CECMED con más de 5 inspecciones realizadas a la producción de biológicos (por tener más posibilidades de pasar satisfactoriamente la evaluación), la primera en abril del 2003 (recién aprobado el procedimiento) y la segunda en diciembre del 2004. Los resultados obtenidos se reflejan en la Tabla 1.

Cuando la metodología fue aprobada en marzo del 2003, el CECMED contaba solamente con 4 inspectores farmacéuticos estatales, por lo que las evaluaciones realizadas posibilitaron el incremento a 12 de los especialistas calificados formalmente como inspectores.

Logros y evaluación del impacto

Una vez realizada la evaluación del proceso de IFE, es posible realizar un balance de las fortalezas del proceso, estimando cuáles han sido los aspectos que han logrado realizar un aporte significativo al desarrollo de la industria biofarmacéutica y al fortalecimiento del CECMED como ARM. Los logros más relevantes de la actividad se resumen en:

- Existencia de requerimientos nacionales de Buenas Prácticas nacionales consistentes con los códigos recomendados por la OMS, constituyendo esto un aval en la exportación de los productos farmacéuticos cubanos si se tiene en cuenta que actualmente la mayoría de los países solamente acepta la importación o venta de medicamentos que hayan sido fabricados de acuerdo con Buenas Prácticas internacionalmente reconocidas.
- Incremento global del número de líneas de producción licenciadas, lo cual significa más del 80% de las líneas de fabricación de productos biológicos con licencia otorgada hasta finales del 2004.
- Las no conformidades identificadas son clasificadas, lo que posibilita una mejor administración de los recursos humanos y financieros en cada institución, en aras de solucionar o erradicar las deficiencias detectadas, priorizando las que puedan invalidar o poner en peligro el otorgamiento o renovación de las LSOF que se requieren para operar con medicamentos.
- Se diseñó e implementó una metodología para la calificación y certificación de los inspectores farmacéuticos estatales, posibilitando el incremento de la cantidad y preparación de estos, lo que contribuye a que los fabricantes se identifiquen cada vez más con los principios de las Buenas Prácticas, obteniéndose así de forma sostenida productos con calidad, seguridad y eficacia garantizada.
- Obtención de resultados satisfactorios durante el desarrollo del proceso de aceptabilidad de la OMS a la vacuna Heberbiovac HB[®] (vacuna Antihepatitis B recombinante), para su adquisición por las Agencias de Naciones Unidas (UNICEF).
- Obtención de resultados satisfactorios en las inspecciones de la OMS al

CECMED, realizadas para determinar el grado de cumplimiento de las 6 funciones reguladoras. En este sentido, la institución se enfrentó a tres inspecciones de la OMS en el área de vacunas, y la actividad de IFE obtuvo siempre resultados relevantes en todos los casos.

Debilidades y proyecciones del proceso de IFE

La revisión del proceso de inspecciones en su conjunto, ha posibilitado mediante el desarrollo de este trabajo, la identificación de las debilidades de esta actividad, lo cual permite a su vez establecer las proyecciones que contribuirán a convertir la IFE en un proceso de excelencia dentro del CECMED. Las debilidades más significativas del proceso pueden resumirse en:

- Aún cuando el proceso cuenta con una base normativa y reglamentaria que lo sustenta y/o sirve de herramienta y que ha evolucionado en el período evaluado, el CECMED no cuenta aún con la totalidad de las regulaciones específicas o adoptadas que requiere. En este sentido resulta importante destacar la desactualización de la Regulación No. 16-2000 respecto a las últimas guías de la OMS (emitidas en el 2003 a través de la SIT 908] así como la carencia de Buenas Prácticas específicas para la fabricación de los IFA, si se tiene en cuenta que 24 de las 30 líneas de producción de biológicos existentes actualmente (o sea, el 80 %) están relacionadas con la fabricación de estos.
- La suspensión de inspecciones tiene gran incidencia sobre el cumplimiento de la frecuencia anual para los productos de biológicos, así como en el cumplimiento de los plazos establecidos respecto a las LSOF.

Del análisis de las debilidades enunciadas anteriormente se derivan las proyecciones

de trabajo de la actividad de IFE, dentro de las cuales se encuentran:

- Fortalecer la capacitación de los inspectores de Buenas Prácticas a través de la Red Global de Entrenamiento de la OMS y del intercambio técnico – profesional con especialistas de otras Autoridades.
- Incorporación del país a organizaciones internacionales como la PIC/S.
- Continuar monitoreando los indicadores seleccionados del proceso de IFE con el objetivo de establecer medias históricas que sirvan para comparar los resultados obtenidos anualmente.
- Implementar el desarrollo de inspecciones especiales a fin de evaluar in situ los posibles riesgos en la fabricación de productos biofarmacéuticos.

Como resultado de todo el trabajo desarrollado se realizó, por primera vez en el CECMED, una evaluación integral del proceso de Inspección Farmacéutica Estatal a la fabricación de productos biológicos, así como se valoró cuantitativa y cualitativamente el trabajo realizado en el período 2000 – 2004, que le ha permitido desarrollar una estrategia adecuada para la implementación del proceso de inspecciones regulatorias según las recomendaciones de la OMS y la implementación de las Buenas Prácticas por parte de los centros productores de biológicos.

Referencias bibliográficas

- [1] Resolución Ministerial No. 170. Política Farmacéutica Nacional relacionada con el control estatal de la calidad de medicamentos y diagnosticadores. Ministerio de Salud Pública, Ciudad de La Habana, 2000.
- [2] Resolución Ministerial No. 73. Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Ministerio de Salud Pública, Ciudad de La Habana, 1989.
- [3] Manual de entrenamiento: Concesión de licencias, liberación de lotes y disponibilidad de labo-

- ratorios. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 2003: 5.
- [4] Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Volume 2 Updated edition: Good manufacturing practices and inspection. World Health Organization. Geneva, 2004: 145 – 157, 181 – 186, 193 - 197.
- [5] Resolución No. 02/2002. Modificaciones efectuadas al Reglamento de la Inspección Farmacéutica Estatal, Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, 2002.
- [6] Resolución No. 01/2002. Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, 2002.
- [7] Resolución No. 42/2003, Guía para la clasificación de las no conformidades detectadas en las inspecciones farmacéuticas estatales. CECMED. Ciudad de La Habana, 2003.
- [8] Resolución Ministerial No. 167. Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Farmacéuticos. Ministerio de Salud Pública, Ciudad de La Habana, 2000.
- [9] Resolución No. 49/04 que pone en vigor la Regulación No. 37-2004 Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos. CECMED. Ciudad de La Habana, 2004.
- [10] Resolución No. 41/03. Anexo 04 de la Regulación No. 16-2000, Buenas Prácticas para la fabricación de productos estériles. CECMED. Ciudad de La Habana, 2003.
- [11] Circular No. 3/2000. Productos Biológicos. Regulaciones Internacionales Relacionadas con la Producción y Control Adoptadas en Cuba. CECMED. Ciudad de La Habana, 2000.
- [12] Annex 1 Good manufacturing practices for biological products. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report. WHO Technical Report Series 822. World Health Organization. Geneva, 1992: 20-30.
- [13] Resolución 38/04 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública que pone en vigor el Anexo 07 de la Regulación No. 16-2000, Buenas Prácticas para la fabricación de productos farmacéuticos en investigación. CECMED. Ciudad de La Habana, 2004.
- [14] Resolución 07/04 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública que pone en vigor el Anexo 06 de la Regulación No. 16-2000, Buenas Prácticas ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor limpio. CECMED. Ciudad de La Habana, 2004.

Fig. 1. Comportamiento del plazo establecido para las solicitudes de LSOF que concluyeron sin inspección de seguimiento, 20 de abril del 2002 – 31 de diciembre del 2004

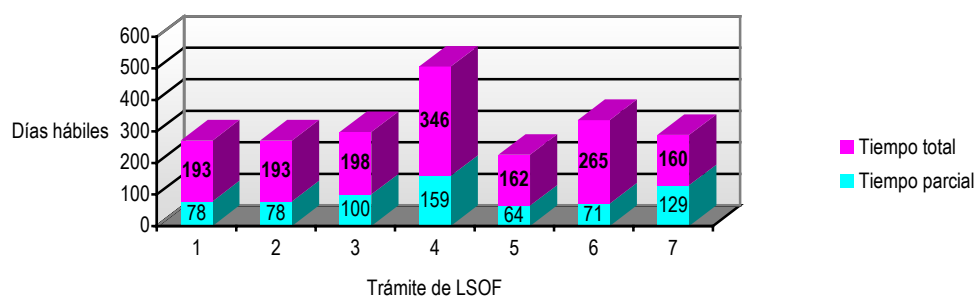


Fig. 2. Comportamiento del plazo establecido para las solicitudes de LSOF que concluyeron en inspección de seguimiento, 20 de abril del 2002 – 31 de diciembre del 2004.

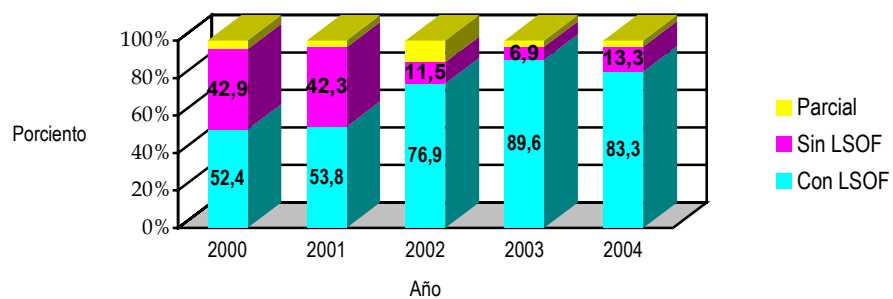


Fig. 3. Comportamiento de las líneas de producción de biológicos respecto a las licencias, 2000 – 2004

Informativas

ACTIVIDAD ACADÉMICA

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) como Autoridad Reguladora Nacional (ANR) requiere, para el desempeño de sus funciones, de personal especializado y altamente calificado capaz de enfrentar y fortalecer relaciones y vínculos de trabajo con Autoridades Reguladoras Nacionales de otros países. Los profesionales y técnicos desarrollan sus planes de superación enmarcados en los propósitos de su propia proyección académica.

El nivel alcanzado ya por los técnicos y especialistas del Centro ha posibilitado transmitir con la calidad requerida, sus conocimientos y experiencias a otros centros de investigación, autoridades reguladoras y centros productores de medicamentos nacionales y en el ámbito internacional. Por toda la experiencia demostrada la Organización Mundial de la Salud ha promovido al Centro para estos fines con países de la Región del Caribe y otras a nivel mundial.

Durante el año 2005 el personal administrativo, de servicios y mantenimiento, como parte del personal propio de la ARM ha recibido conferencias relacionadas con la protección, seguridad e higiene del trabajo. Se realizaron evaluaciones periódicas sobre Bioseguridad y Salud para mantenerlos capacitados y actualizados en el conocimiento, dominio e identificación de los riesgos internos y externos.

Superación Profesional

En el año 2005, ha habido un total de 336 acciones de superación de postgrado de los trabajadores de CECMED en diferentes modalidades de superación distribuidas como sigue:

- Cursos de posgrado: 155.
- Diplomado de Reglamentación Farmacéutica que se desarrolla actualmente en el CECMED: 23.
- Eventos nacionales: 119.
- Eventos internacionales: 39.

Además se participó en diferentes conferencias nacionales e internacionales relacionadas con temas de interés para los participantes.

Entre otras actividades de superación se pueden señalar las siguientes:

- Cinco especialistas en fase de preparación para el doctorado.
- La defensa y obtención del Grado de Master en Ciencias por cinco especialistas que obtuvieron la máxima calificación, con la presentación de los siguientes temas:
 - “Elaboración de Requisitos Químicos-Farmacéuticos y Biológico para el Registro de Productos Biofarmacéuticos obtenidos a partir de plantas transgénicas”.
 - “Inspección de Buenas Prácticas a la Fabricación de Productos Biológicos en Cuba. Caracterización y Evaluación de su Impacto”.

- “Estudio de la Respuesta Inmune de Alergenos Adyuvados”.
- “Las Buenas Prácticas de los Laboratorios No Clínicos en Cuba. Presente, Pasado y Futuro”.
- “Control de cambios en la Producción de Biológicos en Cuba. Experiencias en el desarrollo e implementación de la Regulación Nacional”.
- Otros 15 especialistas cursan Maestrías. De ellos 7 se encuentran en fase de redacción de tesis y 8 en actividades lectivas.
- Se incorporaron ocho técnicos medios a cursar estudios de nivel superior en las licenciaturas de Microbiología, Informática, Ciencias Jurídicas y Economía de la Salud, así como Ingeniería en informática.

En este año un total de 39 trabajadores administrativos, de servicio y obreros participaron en conferencias cuyos temas se relacionaron con la Seguridad y Salud del Trabajo. En estas conferencias participaron también especialistas del Laboratorio Nacional de Control de Calidad del CECMED. Los temas tratados fueron:

- Accidentes de trabajo y enfermedad profesional a los tres LNC.
- 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.

Conferencias Relevantes

Se impartió una Conferencia Magistral en el marco del evento PROCEASEP'2005 del Centro de Biopreparados, BIOCEN.

Conferencia Internacional de Toxicología en el marco del evento de Toxicología 2005.

Eventos Científicos

En el año 2005 se realizaron un total de 148 participaciones en eventos científicos nacionales e internacionales. A continuación se relacionan algunos:

Eventos Científicos Nacionales

- I Intercambio de especialistas de Metrología de los centros del Polo Científico. Centro de Histoterapia Placentaria.
- Taller Nacional sobre el uso de Factor de Crecimiento Epidérmico Parenteral en pié diabético. Centro de Inmunología Molecular.
- Taller de Validación de Métodos Analíticos. CECMED.
- Actividad Científica por la inauguración del Centro de Información Farmacéutica. Proyecto de Biblioteca Virtual Farmacéutica. Centro de Investigaciones de Desarrollo de Medicamentos. CIDEM.
- XXV Concurso Científico Técnico Juvenil Provincial y Nacional.
- Actividad Científica organizada y desarrollada en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.
- Taller “Intercambiabilidad de Genéricos y Estudios de Bioequivalencia”. OPS/Habana.
- I Taller Nacional de Comercialización de Diagnosticadores. Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay. Ciudad de la Habana.
- Gestión de la Calidad 2005. Oficina Territorial de Normalización. Ciudad de la Habana.
- II Taller de Intercambio con la Industria Farmacéutica Nacional. OPS/Habana.

- Evento Joven Ciencia 2005. Consejo Provincial de las Brigadas Técnicas Juveniles. Ciudad de la Habana.
- V Taller Nacional sobre colecciones de Cultivos Microbianos y otros Materiales Biológicos. Instituto de Investigaciones en Fruticultura Tropical. (IIFT) C. Habana.
- Taller de Buenas Prácticas en los Laboratorios de Ensayos de VIH y Hepatitis. Centro para el control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

Eventos Científicos Internacionales

- III Taller Internacional de Procesamiento Aséptico en la Industria Biofarmacéutica. Centro Nacional de Biopreparados. Hotel Meliá Habana, Ciudad de la Habana, Cuba.
- Hematología Habana' 2005. Palacio de las Convecciones, La Habana Cuba.
- Conferencia Internacional Sociedad para la Molecultura. Sociedad de Molecultura, Montreal, Canadá.
- XXVIII Congreso de Bioquímica Clínica. Celebrado en Ciudad de México, El trabajo presentado en este evento resultó publicado en la Revista de la Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica.
- VIII Simposio Anual de la Sociedad de Ciencias Farmacéuticas Canadiense. Toronto, Canadá.
- Encuentro Internacional de avances Científicos y Requisitos en Materias de Bioequivalencia Calidad y Política de competencia en el Mercado de Medicamentos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos de Colombia. Unidad Regional Cundinamarca. INVI-MA/OPS/OMS. Bogotá. Colombia.
- Discusión Sobre Estudios de Estabilidad en zona Climática 4. ANVISA/OPS. Brasilia. Brasil.
- VI Simposio Internacional de Metrología 2005. Organización Internacional de Metrología y CITMA.
- II Conferencia Internacional de la Sociedad Canadiense de Productos Naturales. Sociedad Canadiense de Productos Naturales. Toronto Canadá.
- 6th National Congress of the Cuban Society of Pharmacology and Therapeutics, 3ed Workshop of Pharmacoepidemiology, 1st Cuban Congress of Clinical Trial. Cuban Society of Pharmacology. Higher Institute for Medical Sciences. Santiago de Cuba.
- XVII Congreso de Terapéutica 2005. International Therapeutics Society. Sociedad Latinoamericana de Farmacología. Ministerio de Salud Pública. Caracas. República Bolivariana de Venezuela.
- XXIX Congreso de la Federación de Farmacéuticos de Centroamérica y el Caribe. IX Congreso de la Sociedad Cubana de Ciencias Farmacéuticas.
- III Convención Internacional de Directivos de Plantas de la Industria Farmacéutica. Febrafarma y Cojipris Sao Paulo, Brasil.
- Taller pauta para la información y uso adecuado de la Medicina Tradicional y Natural al consumidor.
- V Congreso Iberoamericano Continental de Productos Naturales. Palacio de las Convenciones.

Docencia

El CECMED organizó un número importante de cursos en el país y en el extranjero, tal como se expone a continuación.

Docencia nacional

- En el año 2005, se organizó y se desarrolló satisfactoriamente el Diplomado de

Reglamentación Farmacéutica. En él participan principalmente un grupo de especialistas seleccionados que recibirán una preparación especial con vistas al liderazgo profesional y la elevación de la científicidad en el CECMED.

- “Elementos Esenciales de un Sistema de Inspección o Auditoría”. Se desarrollo en el Centro Rector de Unidades Básicas de Distribución del país, FARMACUBA.
- Seminario sobre Inspección Farmacéutica Estatal. Se desarrolló en el CECMED.
- Curso Buenas Prácticas de Laboratorio. Se desarrolló en el CECMED.
- Curso-Taller Nacional “Cadena de Medicamentos”. Se presentó en el marco de la Mesa Redonda del CECMED sobre Sistema Regulador. Organizado por la Sociedad Cubana de Farmacología y el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.
- Curso-Taller "Uso Racional de Medicamentos". Organizado por la Sociedad Cubana de Farmacología. Sección Farmacológica del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.
- Taller de Farmacoeconomía, Se desarrolló en la Consultoría BIOMUNDI del Instituto de Desarrollo e Información Científica Técnica (IDICT) y como Curso Pre Congreso, en el marco del XXIX Congreso de la Federación de Farmacéuticos de Centroamérica y el Caribe.
- II Taller de intercambio con la Industria Farmacéutica Nacional. Auspicio CECMED/OPS.
- Taller Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución. Patrocinado por CECMED/OPS.
- Curso Buenas Prácticas de Distribución. Auspiciado CECMED/Oficina del Historiador.

- II Taller de Regulación Sanitaria de los Diagnosticadores. Se desarrolló en el CECMED.

- Taller Algunas Herramientas para la Mejora Continua de la Calidad.

Docencia Internacional

- Funciones Básicas de una Autoridad Reguladora de Medicamentos para el control de vacunas, impartido en Asunción Paraguay a los especialistas de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos de la Región. Auspiciado por la OMS/OPS.
- “Taller de Evaluación de Ensayos Clínicos y Registro de Vacunas”, desarrollado en Nile Hilton, Cairo, Egipto. Participaron especialistas de Egipto, Jordania, Bahrein, Palestina, Arabia Saudita. Auspiciada por National Organization for Drug Control and Research (NODCAR), ARM de Egipto y Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Toxicología y Evaluación de Riesgo. El curso se impartió como parte de la colaboración entre la Escuela Nacional de Salud de Cuba y Universidad Autónoma Juárez.
- Curso de Capacitación de Autorización de Ensayos Clínicos en Vacunas: Se impartió en Costa Rica con la participación de especialistas representantes de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos de 10 países de Latinoamérica: Nicaragua, Ecuador, República Dominicana, Paraguay, Bolivia, Panamá, Guatemala, El Salvador, Colombia y Costa Rica como país sede.

Entrenamientos y asesoría

Entrenamientos

- Entrenamiento en Técnicas preclínicas para el Registro de Productos Naturales con el objetivo de dar a conocer el montaje de Técnicas para Ensayos Preclínicos para el Registro de Productos Naturales. Guayaquil. Ecuador.
- Requisitos y criterios evaluativos sobre plantas medicinales y Registro Sanitario y Control de los productos naturales en la República de Cuba. Se desarrolló en el CECMED con el objetivo de intercambiar experiencias relacionadas con las normativas para la Evaluación y Registro Sanitario de los Productos Naturales en Bolivia, Costa Rica y Cuba, así como la Evaluación de la Documentación presentada en las solicitudes de Registro Sanitario de Medicamentos de origen natural.
- Entrenamiento brindado a una especialista de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de Ciudad México sobre las Funciones básicas de una Autoridad Reguladora de Medicamentos.
- En Ensayos Clínicos se entrenó a un especialista de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Irán, según el proyecto de Calidad de Vacunas. Coordinado por la Oficina Regional de Mediterráneo, WHO, MERO.

Participación en asesorías como asesor temporero de la OMS/OPS:

- WHO procurement and sourcing Project: access to antimalarial, antituberculosis and HIV/AIDS Drug and diagnostics of acceptable Quality. Marzo y Noviembre. Copenhagen, Dinamarca.
- Revisión de comentario y finalización del Manual de Marketing "Authorization

of Generic Medicines" Como asesor temporero de la OMS en Italia.

- Asesor temporero sobre la standarización y control de vacuna antirrábica para uso humano. Esta asesoría contribuyó a la actualización de las pautas para los requisitos establecidos para la vacuna por la OMS en sus SIT's. Ginebra, Suiza.
- Se participó en las siguientes reuniones de expertos celebradas en Ginebra, Suiza:
 - Second Meeting of the Developing' Countries Vaccine Regulators (DCVR) Network.
 - 3rd Meeting of the developing' countries vaccine regulators (DCVR) network.
- Auspiciado por la Organización Mundial de la Salud se participó en los siguientes talleres:
 - Regulatory Forum on Clinical Evaluation of Rotavirus Vaccines.
 - Regulatory Forum on HIV vaccines.
 - Regulatory Forum on Clinical Evaluation of Vaccines and Thailand Workshop on Potencial HPV Vaccination Strategies.
 - Regulatory Issues in the Development of a new TB Vaccine: The Developing Country Perspective.

Otras actividades realizadas

En el campo de la colaboración con otras instituciones se han realizado múltiples actividades docentes, 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, Hospital Docente Salvador Allende y Escuela Lati-

noamericana de Ciencias Médicas de la Habana.

También se incorporaron a CECMED para realizar sus prácticas docentes, dos estudiantes de 4to año de Ingeniería Industrial del Instituto Superior Politécnico José Antonio Echevarría (ISPJAE).

Consideración final

El desarrollo de la actividad de Superación postgraduada del centro durante el año 2005 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, tanto en nuestra entidad como en Industrias y otros centros nacionales e internacionales que lo solicitan.

En el año que culmina se puede señalar como logro en la especialidad de superación la acreditación del Diplomado en Reglamentación Farmacéutica con un total de 16 créditos académicos otorgados por la Facultad Finlay Albarrán del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, la incorporación de cuatro máster al monto de grados científicos del CECMED, incrementándose de esta forma el rigor científico-técnico y la profesionalidad en general en CECMED.

A lo anterior se añade la incorporación de siete técnicos de nivel medio superior a carreras universitarias (Licenciaturas e Ingeniería) Aspectos que hicieron posible un aumento en las relaciones de intercambio y colaboración con carácter internacional con países del área de América Latina y del Caribe.

Se continúa trabajando con vistas al logro del liderazgo profesional, para el próximo quinquenio será uno de los objetivos fundamentales del plan de superación de nuestra entidad posibilitando su remodelación a planos de excelencia gerencial en el CECMED.

COMUNICACIÓN TÉCNICA: RECOMENDACIONES FORMULADAS EN LA 12^{VA} CONFERENCIA INTERNACIONAL DE AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS RELACIONADAS CON SANGRE Y SUS DERIVADOS

Lic. María del Pilar Álvarez, MSc. Rolando Domínguez, MSc. Olga Lidia Jacobo, Dr. Rafael Pérez Cristiá

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

*Dirección particular: Calle 70 No. 715 apto. 5-C e/ 7ma. A y 7ma B. Playa, La Habana, Cuba. Teléfono: (537) 203-8152; Fax: (537) 271-0710; e-mail: pilar@cecmmed.sld.cu; mpalvarez@infomed.sld.cu

Resumen

Los esfuerzos que se realizan a nivel mundial para destacar el papel de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos en el control y vigilancia asociado al uso de la sangre y sus derivados se evidencian en las actividades de las Conferencias Internacionales de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA) que se celebran cada dos años. La 12^{va} ICDRA se celebró en Seúl, Corea, del 3 al 6 de abril de 2006 y contó con la participación de más de 220 delegados de 81 países, patrocinada por la OMS y la Administración de Medicamentos y Alimentos de Corea (KFDA). El presente artículo reseña el desarrollo del cónclave y la reunión previa realizada el 1ro. y 2 de abril, dándose a conocer las recomendaciones formuladas relacionadas con la temática de sangre y sus derivados.

Palabras claves: regulación, medicamentos, autoridades reguladoras, ICDRA, sangre, derivados sanguíneos, hemoderivados.

La 12^{va}. Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos, conocida por sus siglas en inglés IC-DRA (International Conference of Drug Regulatory Authorities), se celebró en Seúl, República de Corea, del 3 al 6 de abril de 2006.

Este evento es el cónclave más importante a nivel mundial de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos, el cual se efectúa cada 2 años y en el que se abordan

temáticas de interés en el campo de la regulación y el control de los medicamentos. En esta ocasión asistieron más de 220 delegados de 81 países y organismos internacionales como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA en inglés), la UNICEF y la Organización Mundial de la Salud (OMS). El foro estuvo patrocinado por la OMS y la Administración de Medicamentos y Alimentos de Corea (KFDA). Nuestra institución estuvo representada con la participación de 2 especialistas.

Previo a la Conferencia se celebró una reunión los días 1 y 2 de abril denominada "Mejorando la Salud Mundial a través de la Regulación de Medicamentos Biológicos", en la cual se abordaron aspectos fundamentales relacionados con la regulación de los productos biológicos y la necesidad de fortalecer este control por parte de las autoridades reguladoras de medicamentos.

Una de las temáticas abordadas, tanto en la reunión previa como en ICDRA, fue la relacionada con la regulación de la sangre y sus derivados. En la reunión previa se expuso la situación del país respecto a la regulación de los productos sanguíneos y la necesidad del establecimiento de redes regionales para la regulación de la sangre y sus derivados.

Al concluir la 12^{va}. ICDRA, se formularon una serie de recomendaciones que abarcan tanto las propuestas en la reunión previa

como en las sesiones plenarias y talleres efectuados en la Conferencia.

Con relación al aseguramiento de la calidad y la seguridad de los productos sanguíneos, se enfatizó en la necesidad de implementación de las Buenas Prácticas en los establecimientos de colecta de sangre y plasma, el establecimiento de programas educativos en este sentido y el desarrollo o actualización de los documentos guías.

Asimismo se destacó la importancia de la adherencia a las Buenas Prácticas a todos los niveles, desde el donante al receptor, lo cual constituye un pre-requisito para lograr calidad y seguridad consistentes en la preparación de la sangre y sus derivados, representando una herramienta esencial en el aseguramiento de la calidad. Otro aspecto abordado que constituye una recomendación, es el relacionado con la creación de redes regionales que faciliten el rol regulatorio en el área de la sangre y productos sanguíneos, así como la formación de una red global de autoridades reguladoras para sangre y derivados.

El Taller titulado “Regulación de la sangre y los productos sanguíneos derivados: retos globales”, celebrado en el marco de la 12 ICDRA, trató sobre el aseguramiento de la seguridad y el suministro adecuado de sangre que requieren de una efectiva regulación y una vigilancia continua, por lo que tanto la preparación de componentes sanguíneos como de derivados plasmáticos deben estar sujetos a estándares y controles regulatorios. Asimismo, se destacó que los elementos esenciales de la regulación de la sangre y derivados incluyen: la implementación y cumplimiento de las Buenas Prácticas, la evaluación de los ensayos para el pesquaje de los donantes de sangre y el establecimiento de sistemas de farmacovigilancia efectivos.

Con vistas a fortalecer el enfoque regulador internacional y estimular la colaboración de las agencias reguladoras nacionales tanto a nivel regional como global, se formularon las siguientes recomendaciones:

1. Es esencial una vigilancia reguladora efectiva para asegurar la calidad y seguridad de la sangre y sus derivados, aunque esta no puede llevarse a cabo en ausencia de una política y un marco legal nacional. Los países deben tener un activo papel en la actualización de sus legislaciones de manera que la implementación y exigencia de las Buenas Prácticas para establecimientos de sangre pueda ser efectiva.
2. Debe continuar la prioridad al fortalecimiento de programas educativos y oportunidades de entrenamiento para sustentar la implementación y exigencia de las Buenas Prácticas en los establecimientos de sangre. Los países deben tener una activa participación en la implementación y ejecución de las Buenas Prácticas para establecimientos de sangre y plasma como pre-requisito para asegurar la calidad consistente en la preparación de sangre y hemoderivados.
3. Se debe continuar propiciando y promoviendo la interacción cooperativa entre las autoridades reguladoras nacionales y regionales. En particular:
 - a) continuar sustentando el desarrollo de una red cooperativa para rectorar a las agencias reguladoras en el mundo y
 - b) facilitar la creación de redes regionales de autoridades nacionales involucradas en la regulación de la sangre y los productos hemoderivados con vistas a incrementar su rol regulador y elevar su experticia técnica.

4. Debe promoverse la armonización de las políticas reguladoras nacionales.
5. Deben promoverse sistemas de farmacovigilancia para sangre y productos hemoderivados. Los países deben implementar y exigir mecanismos de reportes bien estructurados y apropiados para reacciones adversas serias o inesperadas a la sangre y derivados, incluyendo la transmisión de infecciones. Deben implementarse y exigirse mecanismos de trazabilidad que provean el enlace desde el donante de sangre al receptor y viceversa.
6. El uso inadecuado de la sangre y sus derivados provoca el desabastecimiento de productos preciados y el incremento del riesgo de efectos colaterales a los receptores. Por tanto, las autoridades reguladoras deben estimular estudios científicos para establecer la evidencia médica en el soporte de los productos destinados a uso clínico.
7. Se deben continuar desarrollando materiales de referencia internacionales y estándares para la validación y control de los ensayos de pesquiasaje de donantes de sangre, especialmente para la detección de anticuerpos anti-VHC y anti-VIH.
8. Debe estimularse el desarrollo de estrategias reguladoras basadas en la evaluación del riesgo. Debe considerarse el establecimiento de mecanismos de evaluación del riesgo y compartir la información en este sentido.

Como resultado de estas actividades, son evidentes los esfuerzos globales y regionales que se realizan para destacar el papel que deben jugar las Autoridades Reguladoras de Medicamentos en el control y vigilancia asociado al uso de la sangre y sus derivados. La visión de trabajo del CECMED y sus objetivos específicos están encaminados en este sentido.

Referencias bibliográficas

- [1] World Health Organization – Korea Food and Drug Administration. 2006. Proceedings of the International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA). 3-6 April 2006. Seoul, Republic of Korea.

¿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 123 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,

tabuladores 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 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 final, igual al que aparece en los autores que coincida con estos de acuerdo con 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.

Partes del cuerpo. A doble espacio y a partir de las palabras claves, el autor de-

sarrollará 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 arábica consecutiva y se identificarán con su correspondiente pie de figura. Las tablas llevarán el título en la parte superior. Tanto el título como el pie, se escribirán en cursiva y sin punto final la primera. 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. No se presentaran aparte, sino como un párrafo conclusivo al final de la discusión.

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

Referencias bibliográficas. Se acotan en el texto del artículo numeradas en arábigo, consecutivamente según orden de aparición y en forma de superíndice. Después del párrafo conclusivo aparecerá la relación de estas referencias en el mismo orden del texto con un máximo de 6 autores, más de esta cifra, se pondrá la expresión "et al".

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

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

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

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

unidades tradicionales, estas se escribirán entre paréntesis.

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

Los autores 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