

ANUARIO  
CIENTÍFICO

2004

*Suplemento especial del Boletín InfoCECMED*

---

AÑO 2

ISSN 1684-1867

**CECMED**

## CONSEJO EDITORIAL

### **Presidente**

Dr.C. Rafael Pérez Cristiá

Director del Centro para el Control Estatal  
de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

### **Vice Presidente**

Dra.C. Celeste Aurora Sánchez González

Centro para el Control Estatal de la  
Calidad de los Medicamentos, Cuba

### **Miembros**

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. Loida Oruña Sánchez

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

Dra. Isabel R. C. Rojas Gattorno

Centro Nacional de Biopreparados, Cuba

MSc. Arlene Rodríguez Silva

Centro de Ingeniería Genética  
y Biotecnología, Cuba

Dr. Jesús Saiz Sánchez

Centro para el Control Estatal de la  
Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Miriam Velásquez Navarro

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel". Caracas, Venezuela

**emai: saiz@cecmecmed.sld.cu**

**Teléfono: (537) 271-8645**

**Fax: (537) 271-4023**

**Director: Dr Jesús Saiz**

**Edición: Dania Silva**

**Diseño: Silvia Sentmanat**

**Composición: Daniel González**

**Esther Ma. López**

**Impresión: Alexander Blanca**

## Sumario

Editorial / 5

### **Reseñas / 6**

**PERSPECTIVAS PARA EL FORTALECIMIENTO DE LOS MERCADOS DE MEDICAMENTOS SIMILARES Y GENÉRICOS EN PAÍSES EN DESARROLLO / 6**

Dr.C. Rafael Pérez Cristiá

**EVOLUCION DEL ENTORNO FARMACÉUTICO CUBANO / 10**

Dra.C. Celeste Aurora Sánchez González

**ACTUALIDAD TERAPÉUTICA DEL SIDA Y SU MARCO NORMATIVO / 17**

Dra. Judith Cartaya López, Dra. S. Deybis Orta Hernández y Dra. Lídice Fernández. Gutiérrez

**METODOLOGÍA PARA LA CALIFICACIÓN Y CERTIFICACIÓN DE LOS INSPECTORES FARMACÉUTICOS ESTATALES / 25**

Lic. Biorkys Yáñez Chamizo e Ing. Rolando Martell Aedo

**CARACTERIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN DE MEDICAMENTOS EN CUBA / 30**

Dra.C. Celeste Aurora Sánchez González

### **Investigación - Desarrollo/ 38**

**SISTEMA DE ACREDITACIÓN A SITIOS DE INVESTIGACIÓN PARA ENSAYOS CLINICOS/ 38**

Dra. S. Deybis Orta Hernández, Dr. Daniel Peña Amador, Dra. Lídice Fernández Gutiérrez, Dra. Judith Cartaya López, Dr. Alberto Hernández Rodríguez, Dra. Grisel Soto Argüelles y Téc. Alba Tamara Jorge Leyva

**PROCEDIMIENTO PARA LA EVALUACIÓN Y CONTROL DE LA AUTORIZACIÓN DE IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL / 46**

Lic. Lisette Pérez Ojeda y Lic. Rodrigo Pérez Massipe

**VALORACIÓN DEL ÍNDICE DE REALIZACIÓN DE NECROPSIAS EN LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS / 51**

Dra. Loida Oruña Sánchez, Dra. Magnolia Lescay Rizo, Dr Jesús Saíz Sánchez, Dra Giset Jiménez López, Dra. Blanca González Delgado y Tec. Jenny Avila Pérez

**DESARROLLO DE UN REGLAMENTO PARA EL SISTEMA DE HEMOVIGILANCIA EN LA REPÚBLICA DE CUBA / 57**

Lic. María del Pilar Álvarez Castelló, Dra. Lídice Fernández Gutiérrez, Lic. Yasmiany Pérez Gómez, Lic. Olga L. Jacobo Casanueva, Dra. María Elena Alfonso, Dr. Antonio Bencomo.

**ANÁLISIS DEL BALANCE RIESGO-BENEFICIO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS A PARTIR DE LA EVALUACIÓN PRECLÍNICA/68**

Dra. Lázara Martínez Muñoz

**ACTUALIZACIÓN DE LOS REQUISITOS PARA LA SELECCIÓN DE DONANTES DE SANGRE/74**

Lic. Ma. Del Pilar Álvarez, Lic. Biorkys Yáñez Chamizo y Lic. Digna Fernández Cerdido

**Trabajo Experimental/ 85**

**RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DEL PROGRAMA NACIONAL DE INSPECCIONES/AUDITORIAS A ENSAYOS CLÍNICOS CON VACUNA / 85**

Dra. Lidice Fernández Gutiérrez, Dra. S. Deybis Orta Hdez y Dra. Judith Cartaya López

**ESTANDARIZACIÓN DEL ENSAYO DE POTENCIA *in vivo* PARA LA VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE / 95**

Lic. Mario Landys Chovel Cuervo, Dr. Juan Miguel Figueroa Medina y Téc. Vicente Perdomo

**VALIDACIÓN DEL MÉTODO PARA LA SEPARACIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B/ 105**

Lic. Alejandro Rodríguez Mier

**Tesis de Grado/ 111**

**DIRECTRICES SOBRE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN FARMACIAS COMUNITARIAS Y HOSPITALARIAS / 111**

MSc. Mireya Coimbra Reyes, Ing. Ruddy Gómez García, Dra. Hilada M. González, Dr.C. Rafael Pérez Cristiá y Lic. Raúl Yanez

**CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA DE LA VACUNA CUBANA QUIMI- HIB CONTRA EL *Haemophilus influenzae* tipo B EN SUEROS DE CONEJO / 118**

Lic Arlene Rodríguez Silva

**Informativas/ 129**

**ACTIVIDAD ACADÉMICA / 129**

**INTERCAMBIO INTERNACIONAL / 133**

2do AVISO DE LA 1ra CONFERENCIA DE REGLAMENTACIÓN FARMACEÚTICA Y EL 1er TALLER SANITARIO DE DIAGNOSTICADORES / 134

**COMO PUBLICAR / 136**

**NOTA; LAS TABLAS Y FIGURAS APARECEN AL FINAL DE CADA ARTÍCULO.**

## Editorial

*Presentamos a continuación la segunda edición del Anuario Científico, órgano del Consejo Científico de la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos (CECMED), como muestra de un trabajo que continua su ascendente desarrollo y perfeccionamiento en aras del cumplimiento de su misión: la promoción y protección de la salud pública a través de un sistema regulador de medicamentos y diagnosticadores, capaz de garantizar el acceso oportuno al mercado de productos con calidad, seguridad, eficacia, y con información veraz para su uso racional.*

*Se hace realidad con este número, el inicio de una tradición de publicaciones científicas especializadas que incluye reseñas relativas a reglamentación farmacéutica, trabajos de investigación-desarrollo, el resultado de trabajos experimentales y resúmenes de tesis para optar por grados científicos, entre otros temas. Invitamos a profesionales nacionales y extranjeros de otras instituciones a participar en la tercera edición del Anuario Científico.*

*En el año transcurrido desde la aparición del primer volumen, han sucedido importantes eventos que han repercutido favorablemente en la regulación y control del país sobre medicamentos y otros productos, a cuya divulgación nos sumamos.*

*El primero de ellos se refiere a los buenos resultados alcanzados en la inspección realizada por un equipo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) al CECMED en junio del 2003 en la que recibió calificación de excelente en el desempeño de sus 6 funciones básicas de control y la capacidad de regular, con reconocimientos especiales para un conjunto de logros e iniciativas de trabajo. La suficiencia demostrada fortalece la*

*participación del CECMED y del país en los programas de la OMS y de intercambio con autoridades homólogas, a la vez que constituye un compromiso de permanente superación.*

*Continua el desarrollo del proceso de armonización y el reconocimiento mutuo de los requisitos técnicos para el desarrollo y registro de medicamentos entre Cuba y Venezuela iniciado en el año 2001, y en el que participan el Ministerio de Salud y Desarrollo Social y el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" por Venezuela, y el CECMED por Cuba.*

*Se organizan las comisiones y grupos de trabajo de la Primera Conferencia de Reglamentación Farmacéutica y el Primer Taller de Regulación Sanitaria de Diagnosticadores, que se desarrollarán en el marco de la celebración de la jornada conmemorativa por el 15 aniversario de la creación del CECMED. Esta jornada se realizará del 1 al 21 de abril de 2004 y su objetivo esencial es contribuir al perfeccionamiento del desempeño de la regulación de medicamentos y diagnosticadores. Estos eventos marcan pautas en cuanto a la transparencia y comunicación de la actividad y propician la participación colectiva en las decisiones reguladoras.*

*Esperamos que este número contribuya al desarrollo de la comunidad científica y a la promoción de los valores y la cultura nacional en la reglamentación farmacéutica y de diagnosticadores.*

Consejo Editorial

# Reseñas

---

## PERSPECTIVAS PARA EL FORTALECIMIENTO DE LOS MERCADOS DE MEDICAMENTOS SIMILARES Y GENÉRICOS EN PAÍSES EN DESARROLLO

Dr.C. Rafael Pérez Cristiá,<sup>1</sup> Dra.C. Celeste Aurora Sánchez Gonzalez,<sup>1</sup> Lic. Néstor Pérez Souto<sup>2</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>  
Centro de Investigaciones Químicas<sup>2</sup>

### Resumen

*El fortalecimiento de los mercados de medicamentos similares y genéricos, es una necesidad para los países en desarrollo pues le permitiría a los respectivos sistemas de salud, garantizar que la población tuviera acceso a medicamentos de comprobada acción terapéutica, calidad y económicamente más accesible. En este trabajo se presenta el entorno regulador de los productos genéricos en Cuba, las implicaciones de la exigencia de las pruebas de bioequivalencia entre formulaciones de una misma droga, para el desarrollo de un mercado de genéricos en países de mercado farmacéutico representativo y algunas posibles soluciones a estos problemas. Se concluyó que es necesario una voluntad política y una armonización entre las autoridades sanitarias de la región que facilite el ingreso de los medicamentos genéricos al mercado sin afectación de su calidad.*

*Palabras claves: MEDICAMENTOS, GENERICOS, BIOEQUIVALENCIA, INTERCAMBIABILIDAD*

### Caracterización del desarrollo y producción de genéricos en Cuba

Las 2 grandes industrias productoras de medicamentos en Cuba son la industria farmacéutica y la biotecnológica. La primera ha sido, por excelencia durante más de cuarenta años, una industria de genéricos basada en la formulación y elaboración de especialidades farmacéuticas a partir de materias primas y materiales de envase importados y la segunda, ha tenido un notable desarrollo durante los últimos quince años. Esta política de producción de medicamentos incluye el empleo predominante de las llamadas denominaciones comunes internacionales (DCI) o genéricos y un régimen de prescripción y dispensación consecuente con esto.

La producción nacional de medicamentos es asumida en su totalidad por el estado cubano, cubre el 85 % de las demandas del país y el Cuadro Básico de Medicamentos cuenta con un total de 780 renglones de los cuales 540 son

de producción nacional lo que representa el 67,5 %. Actualmente se fabrican varias formas farmacéuticas sólidas con vía de administración oral de productos con absorción sistémica, mayormente formas de liberación inmediata y en menor cuantía algunas de liberación controlada. Estas formas farmacéuticas constituyen los casos típicos tributarios de la demostración de intercambiabilidad terapéutica mediante el ensayo *in vivo* de bioequivalencia.

Las perspectivas para el fortalecimiento de los mercados de medicamentos similares y genéricos en países en desarrollo es un tema de gran relevancia y un elemento esencial para garantizar la atención médica que brindan los sistemas de salud de estos países y donde la calidad y el acceso a los medicamentos contribuye de manera fundamental para garantizar la prevención, curación y rehabilitación de enfermedades<sup>1</sup>.

La Directora General de la OMS ha planteado que la promoción de los medicamentos genéricos puede ayudar a satisfacer los objetivos de las reformas del sector de la salud, mejorar el carácter asequible, reducir los costos, aumentar la capacidad de elegir y ayudar a racionalizar la selección y el uso de los productos farmacéuticos<sup>2</sup>.

### Entorno regulador de los productos genéricos en Cuba

La política farmacéutica nacional relacionada con el control estatal de la calidad de los medicamentos considera a los productos genéricos en la categoría de menor grado de novedad y los denomina medicamentos categoría D a los efectos de su Registro Sanitario y como tal está reconocido en los requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano de la Republica de Cuba<sup>3</sup>.

Para el Registro Sanitario de medicamentos genéricos se exige lo siguiente<sup>4</sup>

- Información administrativa y legal correspondiente al fabricante y al producto que incluye el Certificado de Producto Farmacéutico de la OMS según el esquema de certificación de la calidad para los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional de la OMS.
- Información química-farmacéutica demostrativa de su calidad.
- Información que acompañará al producto para prescriptores y pacientes.

Siempre que los cambios en la forma farmacéutica o en la potencia (en cuyo caso se consideran una alternativa farmacéutica), cambio de excipiente o cualquier otro, implique modificación en sus parámetros farmacocinéticos se solicitan las investigaciones preclínicas y clínicas que avalen la eficacia en correspondencia con las Buenas Prácticas Clínicas nacionales que están implementadas desde el año 1992 y cuya tercera versión fue promulgada en octubre del año 2000 mediante la Resolución Ministerial No. 165/2000<sup>5</sup>

En el año 1999 se estableció la regulación que contiene los requerimientos para los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, mediante Resolución Ministerial No. 132, en la que se norma para el ámbito nacional cuándo son necesarios y exigidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Además, como se trata de estudios clínicos que se realizan en seres humanos se incluyó en dicha regulación una guía para la elaboración del protocolo para los estudios de bioequivalencia con el objetivo de facilitar la aceptación de los mismos durante el proceso de solicitud de aprobación del ensayo clínico correspondiente. En esta regulación se publicaron 2 anexos, uno correspondiente a los medicamentos esenciales de la OMS para cuyos registros las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM) de Estados Unidos, Canadá y Alemania solicitan estudios de bioequivalencia y otro correspondiente a las sustancias cuyos productos se consideran con sospecha de bioinequivalencia.

En la misma regulación, además, quedó

establecida la necesidad de los estudios de bioequivalencia en todas las asociaciones a dosis fijas y en los productos multiorigen, nacionales y extranjeros.

En la nueva versión de los requisitos para el Registro Sanitario de medicamentos aprobada en el año 2000, se estableció que los productos multiorigen debían presentar los estudios demostrativos de la intercambiabilidad terapéutica con relación al producto de comparación en correspondencia con las regulaciones vigentes.

En el año 2001 fue puesta en vigor mediante la Resolución No. 20, la regulación nacional que contiene los requerimientos para la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el registro de productos farmacéuticos multiorigen. En esta regulación quedaron establecidas las definiciones, las características de la documentación requerida para el Registro Sanitario de estos productos y quedaron claramente expuestos los elementos sobre cuándo se requieren los estudios para demostrar la equivalencia y tipos de estudios, fundamentalmente los de bioequivalencia, casos en los que no se requieren dichos estudios, las situaciones en que pueden presentarse como demostración de intercambiabilidad, estudios *in vitro*, el listado de productos de referencia en Cuba (producto nacional de uso constituido en Cuba o el publicado por la OMS) y los criterios de evaluación.

Como referencias para elaborar esta regulación fueron utilizadas, entre otras, la publicada por la OMS<sup>6</sup> en 1996 y la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM EM 003 - SSA1 - de 1998.

Actualmente se esta elaborando una normativa nacional para las exigencias que deben aplicarse ante cambios pos comercialización de los medicamentos multiorigen la cual debe implementarse antes de que finalice el año 2003.

Durante el proceso de armonización de los requisitos para el Registro Sanitario de medicamentos, entre la Republica de Cuba y la Republica Bolivariana de Venezuela, se le dedicó especial atención a este aspecto y se acordó por parte de sus respectivas instituciones, CECMED y del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", adoptar la nueva

lista de principios activos prioritarios para la realización de estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad y adoptar la lista armonizada de los productos de referencia o comparación para los estudios de bioequivalencia de la OMS. La industria farmacéutica ha realizado esfuerzos para desarrollar los estudios de bioequivalencia y desde 1977 comenzaron los primeros trabajos destinados a la demostración de bioequivalencia de productos nacionales, los que hasta la fecha se han realizado en número superior a veinte. Las principales dificultades para llevarlos a cabo han sido la lógica limitación en capacidad de ejecución y los altos costos de los ensayos.

#### **Implicaciones de la exigencia de la prueba de bioequivalencia para el desarrollo de un mercado de genéricos en países de mercado farmacéutico representativo**

Dentro de las políticas de la OMS está incentivar la fabricación y uso de medicamentos genéricos, como parte de la estrategia para favorecer el acceso a los medicamentos por parte de la población, especialmente en los países en vías de desarrollo, ya que estos productos constituyen una excelente alternativa pues son económicamente más asequibles. Es por ello que los gobiernos deben formular políticas para promover el uso de estos productos y medidas que aseguren el Registro Sanitario rápido de los mismos y garantizar su eficacia, seguridad y calidad<sup>2</sup>.

En el Documento Oficial de Posición de octubre de 2000 que contiene los requerimientos de equivalencia terapéutica para productos farmacéuticos en América Latina, la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA) expresa: "En el presente, todos los sectores oficiales, académicos, profesionales e industriales involucrados, aceptan que los estudios de bioequivalencia, en sus diferentes modalidades, constituyen la vía más objetiva y confiable para establecer equivalencia terapéutica entre formulaciones de una misma droga. Asimismo, que la exigencia de estos estudios es pertinente para el registro sanitario, renovación del mismo (si no se contemplaron en el registro original) o cuando se solicita

autorización de cambios pos-registro, con base en una premisa fundamental: cada formulación farmacéutica de una misma droga es única en su comportamiento biofarmacéutico, por lo que potencialmente puede ser un factor determinante de la eficacia y seguridad de la respuesta clínica observada"<sup>7</sup>

En su mayoría los estudios sobre equivalencia requieren estudios *in vivo*, salvo aquellos en que se justifique que no son necesarios. Los estudios *in vivo* incluyen estudios de bioequivalencia, farmacodinámicos y ensayos clínicos controlados. En algunos casos los estudios de disolución *in vitro* son suficientes para justificar la equivalencia, pero deben establecerse los criterios necesarios para identificar los medicamentos cuyos efectos clínicos puedan verse afectados por su grado de biodisponibilidad y por lo tanto requieran estudios *in vivo*.

El cumplimiento de las directrices establecidas para estos estudios tanto nacional como internacionalmente requiere contar con:

- Personal, profesional y técnico, altamente capacitado.
  - Infraestructura material para el componente clínico.
  - Infraestructura material para el componente bioanalítico.
  - Infraestructura material para el componente estadístico.
- Aseguramiento integral de la calidad de los estudios.
- Marco regulador apropiado para los ensayos. Financiamiento.

La exigencia de las pruebas de bioequivalencia para los productos multiorigen dada las características de los países de la región constituye una barrera al desarrollo de un mercado de genéricos y similares fundamentalmente por el alto costo de las mismas. Esto repercute sobre la salud de la población que puede verse seriamente afectada por la imposibilidad de acceder a los medicamentos esenciales<sup>8</sup>.

#### **Posibles soluciones**

Los gobiernos de los países latinoamericanos

se enfrenta al desafío de garantizar que la población tenga acceso a medicamentos de comprobada acción terapéutica, que tengan la calidad suficiente para prevenir y curar las enfermedades, en el marco de un entorno económicamente adverso.

Esto solo es posible lograrlo mediante el fortalecimiento de los mercados de medicamentos genéricos y similares en estos países<sup>2</sup>.

Las ARM deben diseñar estrategias para adecuar y armonizar los requerimientos para exigir los estudios de bioequivalencia que facilitaran el ingreso de estos productos al mercado sin menoscabo de la garantía de calidad de los mismos.

El marco internacional de regulaciones sanitarias de medicamentos para la industria farmacéutica también ofrece perspectivas desde el punto de vista científico que han de ser tenidas en cuenta para adecuar los requisitos de exigencia de estudios de bioequivalencia, entre las cuales se pueden señalar:

- Emplear el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) para eximir de estos estudios a un grupo de principios activos y formas terminadas según su solubilidad y permeabilidad así como a sus propiedades de disolución *in vitro*, el estudio comparativo de perfiles de disolución del medicamento innovador contra el genérico y la explotación de las correlaciones *in vitro -in vivo*.

- Definir en los países de la región los medicamentos que requieren obligatoriamente estudios de bioequivalencia a partir de la indicación terapéutica, margen de seguridad y propiedades físico-químicas y farmacocinéticas.

- Además de lo anterior siempre deberá tenerse en cuenta el análisis casuístico y tomar en consideración las condiciones establecidas por la OMS para exigir estos estudios mediante la definición de las características de la vía de administración y mecanismo de acción entre otras.

A la luz de las consideraciones anteriores, se puede concluir que es necesario una voluntad política y una definición armonizada entre las autoridades sanitarias de la región que facilite la introducción en el mercado de los medicamentos genéricos y que resuelva el

problema del alto costo de los productos innovadores.

Se recomienda crear un Grupo de Expertos que estudie y elabore una propuesta para el establecimiento de requisitos armonizados para las exigencias de los estudios de bioequivalencia en América Latina y el Caribe y establecer una estrategia liderada por la OPS/OMS para la concertación con los gobiernos y las autoridades sanitarias de la región que garantice la implementación de estos requisitos armonizados.

### Referencias Bibliográficas

1. Zapater P, Horga JF. Bioequivalencia y genéricos. Los estudios de bioequivalencia. Una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización. *Rev Neurol* 1999;29(12): 1235-46.
2. Brundtland GH. La Directora General de la OMS habla de los genéricos (Boletín OPS No. 28 y 29). Brasil:OPS; 2000.
3. Resolución Ministerial No. 170, 2000. Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y Diagnosticadores. Ámbito Regulator No.1. La Habana: CECMED; 2000.
4. Resolución Ministerial No. 168, 2000, Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. La Habana: CECMED; 2000.
5. Resolución Ministerial No. 165, 2000 Buenas Prácticas Clínicas. La Habana: CECMED; 2000.
6. WHO. Technical Report Series No.863. Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirement to establish interchangeability. Ginebra:WHO;1998.
7. Política Internacional de Medicamentos. Posición de la Industria Farmacéutica. Federación Internacional de la Industria Farmacéutica (FIIM). Febrero, 1997.
8. Consulta de Expertos en bioequivalencia de productos farmacéuticos. Serie: medicamentos esenciales y tecnologías. Caracas: OPS/OMS; 1999.

**Recibido:** 22 de agosto de 2003.

**Aprobado:** 30 de septiembre de 2003.

## EVOLUCION DEL ENTORNO FARMACÉUTICO CUBANO

Dra.C.. Celeste Aurora Sánchez González<sup>1</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>

### Resumen

*Se destaca la importancia del entorno farmacéutico y su estrecha vinculación e influencia en la formulación e implementación de la regulación de medicamentos. Se recuperó la información y se sintetizaron y caracterizaron las transformaciones y evolución de las instituciones cubanas a cargo de la fabricación de medicamentos tanto en la industria convencional como en la biológica y biotecnológica, en la distribución mayorista y minorista, la importación y exportación, los precios y las redes de apoyo a la investigación y desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, principalmente en la etapa comprendida entre 1959 y el 2002. Se brindó particular atención a las condiciones encontradas al triunfo de la Revolución en estas actividades seleccionadas para ilustrar el entorno farmacéutico y a las medidas tomadas para modificar el estatus existente en beneficio de la población y del avance del sector farmacéutico.*

*Palabras claves: MEDICAMENTOS, FABRICACION DE MEDICAMENTOS, TRANSFORMACION INSTITUCIONAL, EVOLUCION INSTITUCIONAL, ENTORNO FARMACEUTICO EN CUBA*

Factores geográficos, demográficos, políticos, económicos, de salud y del sector farmacéutico constituyen el entorno de la reglamentación farmacéutica y tienen relación con la formulación e implementación de la regulación de los medicamentos. Su variedad y magnitud determinan el tipo y la carga de responsabilidades que las autoridades reguladoras de medicamentos tienen que manejar. Es por esto que la regulación de medicamentos tiene que evaluarse en estrecha relación con las características del entorno de las actividades a las que está dirigida, y su desarrollo está condicionado, entre otros, a los cambios del mismo<sup>1</sup>.

Las transformaciones sufridas por los

principales figuras del entorno farmacéutico en Cuba y su evolución desde el triunfo de la revolución hasta la fecha han sido drásticas, el panorama se ha modificado y alcanzado altos niveles, totalmente diferentes y únicos en el área. Sin embargo, hasta la fecha no han sido objeto de una evaluación en su conjunto, por lo que con este trabajo la autora se propuso recuperar la información, dispersa o inédita y realizar una caracterización sintética de su evolución, mediante tópicos seleccionados sobre la fabricación de medicamentos por la industria farmacéutica, biológica y biotecnológica, la distribución, importación y exportación, las particularidades de la propaganda e información y de los precios de los medicamentos en nuestro país a partir de 1959 y hasta el año 2002.

### Evolución de la industria farmacéutica Industria Farmacéutica Convencional.

Para caracterizar la situación farmacéutica nacional hasta 1959, se debe señalar que la venta de medicamentos ascendía aproximadamente a 60 millones de pesos por año. No existía una industria farmacéutica desarrollada y sus 500 empresas podían clasificarse como sucursales de laboratorios extranjeros, a cargo del 50 % del mercado; representaciones de laboratorios extranjeros, con importaciones que abarcaban el 20 % y laboratorios cubanos de producción, a cargo del 30 % restante. Era una industria dominada por intereses foráneos sin estímulo para la investigación ni la obtención de materias primas nacionales. Con las transformaciones realizadas entre 1961 y 1962 se nacionalizaron los productores nacionales, comprados o donados; los extranjeros comenzaron a disminuir sus importaciones, a cerrar sus dependencias y se sumaron al bloqueo ya

iniciado en otros productos. Así se inició la producción de medicamentos en la Empresa Consolidada de Productos Farmacéuticos del Ministerio de Industrias, creadas en abril de 1961. (Resolución No.61-65. Ministerio de Industrias. La Habana, 17 de Abril de 1961). La nueva empresa se caracterizó por la dispersión de sus medios en un número elevado de unidades y la producción por métodos artesanales en locales que en aproximadamente el 90 % no tenían condiciones para ello. Cada fábrica producía un surtido de cientos de renglones de múltiples formas farmacéuticas. (Informe del Desarrollo de la Salud Pública, Perspectivas hasta 1985. Tomo III. La Industria Farmacéutica. MINSAP. La Habana, Abril de 1979).

Se hizo evidente la necesidad de una reestructuración para crear las condiciones para la producción en mayor escala y el flujo correcto a partir del cambio de fuentes de abastecimiento de materias primas, que el proceso revolucionario hizo inevitable.. Inicialmente no fue posible realizar la reorganización y se tuvieron que adaptar los flujos de producción y las capacidades a las condiciones disponibles. El plan de producción del año 1962, se basó en un nuevo formulario nacional de medicamentos y agentes de diagnóstico que fue puesto en vigor a finales de los 60, (Resolución 16/60. MINSAP La Habana, 19 de Diciembre de 1960), que eliminó millares de medicamentos inoperantes o duplicados y se ejecutó en 40 fábricas, con una mejor utilización de la capacidad instalada.

En 1963 se creó en el MINSAP la Dirección General de Suministros Médicos, (Resolución 03/ 63. MINSAP La Habana, 21 de Marzo de 1963) a la que se subordinó, en 1968 el Grupo Nacional de Medicamentos para nuclear a todos los laboratorios de producción de medicamentos, y en 1973, a este mismo nivel, el Viceministerio de la Industria Farmacéutica, como organismo rector de la fabricación nacional de medicamentos.(Resolución No. 05/ 73. MINSAP. La Habana, 22 de Enero de 1973).

El próximo hito en la organización de esta industria lo constituyó la creación de la Unión de Empresas de la Industria Médico Farmacéutica en 1983, a la que se subordinaron los laboratorios productores, fusionados en

empresas según la forma farmacéutica. (Resolución No. 1408. Junta Central de Planificación. La Habana, 4 de Octubre de 1983), la que en 1987 se identificó como IMEFA (Resolución No. 134. MINSAP. La Habana, 22 de Mayo de 1987). Esta estructura se mantuvo por más de 15 años, hasta que en el 2001 se operó una importante transformación en el entorno farmacéutico cubano al crearse el Grupo Empresarial Químico Farmacéutico (QUIMEFA) como fusión de la Unión Química del MINBAS y la IMEFA, del MINSAP. Actualmente agrupa a trece empresas fabricantes de la llamada industria farmacéutica de genéricos.(Resolución No. 220. Ministerio de la Industria Básica. La Habana, 17 de Mayo de 2001). Este fue un paso decisivo que resolvió la dualidad del MINSAP, responsable de la producción, control y la regulación de medicamentos a la vez.

Industria Biotecnológica y de la Alta Tecnología.

Está constituida por centros subordinados al Consejo de Estado como muestra de la voluntad política y la prioridad concedida por el gobierno cubano para su desarrollo. Entre los más representativos, están los 3 con los que se describe , a continuación, la evolución de esta moderna industria.

Instituto Finlay. Tiene sus antecedentes en la empresa de producción de biológicos "Carlos J. Finlay" de la IMEFA, centro que desde su creación en 1970, hasta 1989 asumió toda la producción y desarrollo de las vacunas del país. El nuevo centro subordinado al MINSAP, fue creado en agosto de 1989 y se llamó Centro Nacional de Vacuna Antimeningocócica, (Resolución No. 136. MINSAP. La Habana, 7 de agosto de 1989) y se transformó en 1991 en una institución científico-productiva a cargo de la investigación y producción de vacunas y sueros en general que pertenece al Consejo de Estado y ya adoptó su denominación actual. Su misión es la de producir las vacunas del programa ampliado de inmunización y desarrollar vacunas combinadas.<sup>2</sup>

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)

Fue creado en 1986 como consecuencia del

Desarrollo de las investigaciones en la biología molecular y la ingeniería genética que tuvieron su origen en 1981, con el inicio de la producción de interferón alfa leucocitario humano, por un grupo de investigadores de avanzada, utilizado con efectividad en epidemias de dengue y conjuntivitis hemorrágica aguda en Cuba. Se ocupa del desarrollo de nuevos productos, desde el clonaje y expresión de proteínas con técnicas de recombinación de ADN hasta la producción industrial.

Centro de Inmunología Molecular (CIM). Creado en el año 1994, es una institución dedicada a la investigación básica, desarrollo y fabricación de productos a partir del cultivo celular de mamíferos. Posee amplia experiencia en el campo de los anticuerpos monoclonales en el que se trabaja desde 1980.<sup>4</sup>

### **Evolución de la red de distribución mayorista y minorista de medicamentos**

En 1959, los canales de distribución de medicamentos en Cuba tenían los mismos rasgos de los existentes en países sin una planificación sanitaria y con la autorregulación del mercado. La ubicación de las farmacias respondía a criterios anárquicos y proliferaban alrededor de núcleos poblacionales de poder adquisitivo sin atender a las necesidades de las poblaciones con más problemas de salud y menos recursos económicos. En 1960, mediante la Ley 860<sup>5</sup> se inició el proceso de ruptura con los sistemas económicos anteriores, se nacionalizaron las grandes droguerías y se creó la Empresa Consolidadas de Almacenes, primero perteneciente al Ministerio de Comercio Interior (MINCIN) (Resolución No. 315. MINCIN. La Habana, 10 de julio de 1961) y la de Farmacias, después, también del MINCIN (Resolución No. 472. MINCIN. La Habana, 23 de agosto de 1961). A partir de enero de 1962, y como parte de este proceso, se acometió la nacionalización de los 35 almacenes restantes y de 370 farmacias de las 2 223 que existían en el país. Con este paso se modificó la red de distribución mediante el cierre de farmacias innecesarias y la apertura de nuevos

establecimientos en zonas donde no existían. Se seleccionaron farmacias para prestar servicio permanente y así eliminar gradualmente el antiguo sistema de realizar guardias alternas. Todavía se mantenía vigente el problema que constituía el sector privado que funcionaba paralelamente y propietario de la mayor cantidad de farmacias. La reorganización al respecto estuvo dirigida por el MINSAP, y en 1963 se creó la Empresa de Suministros Médicos del MINSAP, como fusión de las Empresas Consolidadas de Almacenes y la de Farmacias, que acometió la nacionalización de 1246 farmacias privadas. Se inició un plan de creación de farmacias rurales, se amplió la red de farmacias de turno permanente y donde fue necesario se organizó la distribución a través de las entonces llamadas tiendas del pueblo, y se mejoraron las condiciones de locales de ventas y dispensarios en las farmacias. En 1976, con el establecimiento de los poderes populares pasaron a este nivel las empresas provinciales de distribución de medicamentos, aunque la asesoría técnica y metodológica correspondía al MINSAP a través de la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica.

En el año 2001, los 15 almacenes mayoristas de distribución de medicamentos existentes, fueron adscritos a una nueva empresa del MINBAS llamada FarmaCuba y establecida como importadora, exportadora, comercializadora y distribuidora. (Resolución No. 360. Ministerio de Economía y Planificación. La Habana, 16 de Mayo del 2001). Entre el 2001 y el 2002 se han operado cambios para disponer de 15 empresas con 35 unidades básicas mayoristas de medicamentos (UBMM) y 4 unidades empresariales básicas nacionales (UEBNA). Acometen actualmente una profunda transformación general y se destaca desde el punto de vista técnico su progresivo ajuste para el cumplimiento de buenas prácticas.

La distribución minorista se mantuvo en el poder popular con empresas de medicamentos provinciales responsables de las farmacias comunitarias, que son

Lidereadas por las farmacias principales. Reciben asesoría metodológica de la Dirección Provincial de Farmacia y Óptica que pertenecen a los Departamentos Provinciales de Salud a cuyo nivel radican farmacias hospitalarias, policlínicos y centros del área de salud.

Evolución de la importación y exportación de medicamentos

Para sumir la ejecución directa de las operaciones de comercio exterior de las actividades médico farmacéuticas, dentales y veterinarias del país, se creó en 1962 una empresa subordinada al Ministerio de Comercio Exterior (MINREX) denominada Empresa Cubana Importadora y Exportadoras de Materias Primas y Especialidades Farmacéuticas, Equipos y Material Médico-Odontológico-Veterinario.

(MEDICUBA). (Resolución No. 204. MINREX. La Habana, 11 de diciembre de 1962). A pesar de la coordinación establecida, se consideró por aquel entonces que obstaculizaba la gestión del MINSAP el hecho de que respondía por el control y disponibilidad de los medicamentos sin poseer la producción, que estaba subordinada al Ministerio de Industrias, ni la importación que correspondía al MINREX, ni la distribución, que pertenecía al MINCIN, por lo que en 1967, todas estas empresas pasaron al MINSAP para permitir el desarrollo integral de esta actividad. (Resolución No. 120/67 del MINREX. La Habana, 31 de agosto de 1967 y Resolución No. 326/ 67 del MINSAP de 1 de Septiembre de 1967). En 1991 se creó la empresa exportadora Laboratorios Eron S.A. como una nueva imagen de los productos cubanos ante mercados extranjeros facultada para la exportación y comercialización de productos de la industria médico farmacéutica y para la importación de insumos necesarios para su producción y exportación, asumió la exportación de un grupo seleccionado de plantas, que una vez satisfechos sus planes nacionales de producción, cumplían contratos para Eron y se convirtieron por este hecho en sus fabricantes.

En este mismo año, vinculado al Centro Nacional de Investigaciones Científicas, se estableció la empresa exportadora Laboratorios

Dalmer S.A. para la investigación, producción, comercialización y distribución, dentro y fuera del país de productos farmacéuticos. La sociedad mercantil Heber Biotec S. A. apareció en 1991 para la comercialización y distribución de productos biotecnológicos, de ingeniería genética y sus derivados. Otra empresa demostrativa de los cambios producidos en el sector en los años 90 fue el CIMAB, creada en 1992 para la comercialización y venta nacional e internacional de productos biofarmacéuticos, en especial de anticuerpos monoclonales y policlonales. Vacunas Finlay S. A., como comercializador del Instituto Finlay, fue establecido en 1999.

La creación de FarmaCuba del MINBAS, con sus facultades de importación de medicamentos implicó el cese del monopolio de importación de medicamentos para el Sistema Nacional de Salud de MEDICUBA del MINSAP, la que quedó a cargo de la importación de las formas terminadas que carecieran de producción nacional. FarmaCuba asumió la importación de las materias primas y materiales de envase para la fabricación de medicamentos asignada a la QUIMEFA y la importación de los productos cuya producción ésta no pudiera garantizar.

Evolución de la propaganda e información sobre medicamentos

Un aspecto que se modificó de inmediato en 1959 al triunfo de la Revolución fue el estilo de la propaganda, pues no debía continuar obedeciendo a fines mercantiles, sino al interés de dar a conocer a los profesionales de la medicina, nombres, fórmulas, acción y demás características de los medicamentos. Para ello se organizó la divulgación con suficiente material para la información. Los Laboratorios Técnicos de Medicamentos (LTM) se ocuparon de la captación de la información para cada producto elaborada por la Comisión del Formulario Nacional, su reproducción y diseminación a través de una red creada al efecto. En 1974 se publicó la Guía Terapéutica Nacional,<sup>6</sup> compendio de la información de todos los productos fabricados en el país, con una segunda edición y actualización en 1981 que se garantizó con la emisión para cada

Nuevo producto de las llamadas “Hojas Informativas”. La presencia de información para pacientes y profesionales de la salud se logró mediante estuches y literatura interior para la mayoría de los productos aprobados con su registro y no existió propaganda en los medios de comunicación. Por vía electrónica se dispuso de fuentes de información de todos los medicamentos con la inclusión de las plantas medicinales en INFOMED, el Portal de Salud Cubano<sup>7</sup>. La Universidad de La Habana brinda un servicio al efecto<sup>8</sup> y muy recientemente fue concluido el Nuevo Formulario Nacional de Medicamentos.

### Evolución de los precios

Los precios de los medicamentos encontrados en enero de 1959 obedecían a las leyes del mercado, conforme el sistema capitalista imperante, muy por encima de los costos de producción lo que propiciaba respetables ganancias. Una de las primeras acciones que demostró la preocupación del gobierno revolucionario por la salud del pueblo fue la rebaja de precios de los medicamentos<sup>10</sup>. Se disminuyó en el 15 % a los productos nacionales y en el 20 % para los de importación. A finales de 1965 fueron aprobadas rebajas adicionales para antibióticos y productos de uso continuado. Desde 1988 los precios a la población de los medicamentos los establece el MINSAP con una metodología aprobada por el Ministerio de Finanzas y Precios (MFP) que contempla el precio de empresa o de importación y los descuentos comerciales establecidos para la red de distribución. (Resolución No. 75/ 88. Comité Estatal de Precios. La Habana, 9 de mayo de 1988). Los precios de los productos ya existentes que se adquieren de nuevas fuentes toman en cuenta el precio del “comparable.” Cuando se requiere subsidio del Estado, lo aprueba el MFP, con un mecanismo establecido en beneficio de la población y de la estabilidad del precios.

### Redes de apoyo de la investigación de medicamentos

Por las características centralizadas de la

investigación-desarrollo de medicamentos se estructuraron, con el objetivo de racionalizar esfuerzos y recursos, una serie de redes y comisiones para el apoyo en la ejecución de ensayos y asesoramiento en diversas materias relacionadas. La Comisión Nacional para Estudios Preclínicos fue creada en 1991 por el MINSAP con la misión de asesorar en las investigaciones y evaluar estudios para el registro, a solicitud del Centro para el Control estatal de la Calidad de los Medicamentos, (Resolución No. 213. MINSAP. La Habana, 25 de noviembre de 1991). La Red se integró con centros en capacidad de realizar estos ensayos. En 1993 se creó la Comisión Nacional Asesora de Ensayos Clínicos del MINSAP para brindar apoyo con experticia adicional en este campo a la investigación de nuevos productos y al trabajo del CECMED. Desde 1992 había sido fundado el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) como entidad de servicios del MINSAP para ensayos nacionales y extranjeros, (Resolución No. 10. MINSAP. La Habana, 30 de enero de 1992), el que estructuró la red nacional de ensayos clínicos para estudios multicentros. Otros centros de relevancia experticia en formas terminadas son el de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), antiguo LTM (Resolución No. 55. MINSAP. Ciudad de La Habana, 21 de diciembre de 1976) y el de Química-Farmacéutica (CQF), de gran ayuda en materia galénica. (Resolución No. 56. MINSAP. La Habana, 14 de marzo de 1989). En la tabla se muestran cronológicamente algunos hitos en las estructuras del entorno farmacéutico cubano en el período. De su análisis se comprueba que el mayor número de transformaciones de la industria farmacéutica convencional se produjo en la década del 60, mientras que la biofarmacéutica se consolidó entre el 80 y principios de los 90 y que esta última fue decisiva para la comercialización y las redes de apoyo.

Finalmente se puede concluir que en Cuba la fabricación, distribución, importación y exportación de medicamentos, su propaganda e información y los precios, han transitado por diversas etapas en aras de su perfeccionamiento y de hacer más efectiva su

perfeccionamiento y de hacer más efectiva su misión de garantizar los medicamentos, su uso racional y su acceso. Antes del triunfo de la Revolución no había una industria farmacéutica desarrollada ni una industria biotecnológica y de alta tecnología como la que existe hoy. La red de distribución de medicamentos en 1959 no respondía a las necesidades de la población pero ya en 1963, se nacionalizaron las farmacias privadas y se amplió la red de farmacias urbanas y rurales. A partir de 1959 se rebajaron los precios a los medicamentos. Actualmente se dispone de una red de apoyo a la investigación con medicamento, materializada en la creación de comisiones nacionales evaluadoras y asesoras y de instituciones coordinadoras y de investigación-desarrollo. El entorno farmacéutico cubano, ha evolucionado favorablemente para beneficio de la población.

**10.** Decreto No. 709 de 1959. Rebaja de Precios para Medicamentos. Gaceta Oficial de la República de Cuba. La Habana, 23 de marzo de 1959.

**Recibido:** 15 de agosto de 2003.

**Aprobado:** 30 de septiembre de 2003.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ratanawijitrasin S, Wondemagegnehu E. Effective drug regulation. A multicountry study. WHO. Geneva, 2002.
2. Página Web del Instituto Finlay. Disponible en: <http://www.Finlay.sld.cu>.
3. Página Web del CIGB. Disponible en : <http://www.Cigb.sld.cu>.
4. Página Web del CIM. Disponible en: <http://www.Cim.sld.cu>.
5. Ley 860 de 1960.. Ley de la Nacionalización. Republica de Cuba, Gaceta Oficial de la República de Cuba. La Habana, 13 de Octubre de 1960.
6. MINSAP (Cuba). Guía Terapéutica. Dirección Nacional de Medicamentos. Viceministerio de la Industria Farmacéutica. La Habana: Instituto Cubano del Libro; 1974.
7. Centro de Información de Medicamentos (CINFA) Infomed. Disponible en : <http://www.sld.cu/servicios/medicamentos>.
8. Centro de Información de Medicamentos del Instituto de Farmacia y Alimentos (CIMIFAL). Disponible en : <http://www.uh.cu/cimifal>.
9. MINSAP (Cuba). Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: ECIMED; 2003.

## TABLA

**Tabla . Hitos en las estructuras del entorno farmacéutico cubano entre 1959 y 2002**

No.	Año	Hito	Subordinación
<b>Evolución de la Industria Farmacéutica Convencional</b>			
1	1960	Formulario Nacional de Medicamentos y Agentes de Diagnóstico	MINSAP
2	1961	Empresa Consolidada de Productos Farmacéuticos (ECPF)	Ministerio de Industrias
3	1962	Primer Plan de Producción basado en el Formulario Nacional	ECPF
4	1963	Dirección General de Suministros Médicos (DGSM)	MINSAP
5	1968	Grupo Nacional de Medicamentos	DGSM/ MINSAP
6	1973	Viceministerio de la Industria Farmacéutica (VMIF)	MINSAP
7	1983	Unión de Empresas de la Industria Médico Farmacéutica	VMIF/ MINSAP
8	2001	Grupo Empresarial QUIMEFA	MINBAS
<b>Evolución de la Industria Biotecnológica</b>			
9	1986	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología	Consejo de Estado
10	1989	Centro Nacional de Vacuna Antimeningococica (CNVA)	MINSAP
11	1991	Transformación del CNVA en el Instituto "Finlay"	Consejo de Estado
12	1992	Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN)	Consejo de Estado
13	1994	Centro de Inmunología Molecular (CIM)	Consejo de Estado
<b>Evolución de la Distribución Mayorista y Minorista de Medicamentos</b>			
14	1961	Empresa Consolidada de Almacenes	MINCIN
15	1961	Empresa Consolidada de Farmacias	MINCIN
16	1963	Empresa de Suministros Médicos	MINSAP
17	1976	Subordinación de las Empresas Provinciales de Distribución de Medicamentos a los Poderes Populares Provinciales	Poderes Populares Provinciales
18	2001	Creación de la empresa FarmaCuba	MINBAS
19	2001-2	Reorganización de empresas de distribución mayorista	MINBAS
20	1962	Creación de la Empresa MediCuba	MINREX
21	1967	Cambio de nivel de subordinación de MediCuba al MINSAP	MINSAP
22	1991	Empresa exportadora "Laboratorios Eron"	MINSAP, IMEFA
23	1991	Empresa exportadora "Laboratorios Dalmer"	CNIC
24	1991	Empresa exportadora Heber Biotec	Consejo de Estado
25	1992	Empresa exportadora CIMAB	Consejo de Estado
26	1999	Empresa exportadora Vacunas Finlay S. A.	Consejo de Estado
27	2001	Empresa exportadora e importadora FarmaCuba	MINBAS
<b>Instituciones/ Redes para la Investigación y Desarrollo de Medicamentos</b>			
28	1976	Laboratorios Técnicos de Medicamentos	MINSAP
29	1989	Centro de Química Farmacéutica	MINSAP
30	1991	Comisión Nacional de Estudios Preclínicos	MINSAP
31	1992	Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos	MINSAP
32	1994	Comisión Asesora de Farmacología	

## ACTUALIDAD TERAPÉUTICA DEL SIDA Y SU MARCO NORMATIVO

Dra. Judith Cartaya López,<sup>1</sup> Dra. S. Deybis Orta Hernández,<sup>1</sup> Dra. Lídice Fernández Gutiérrez<sup>1</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>

### Resumen

*La Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos trabaja con el esfuerzo que requiere el proceso de investigación-desarrollo de productos destinados al tratamiento del VIH/SIDA, considera imprescindible estar actualizado y profundizar en la terapéutica, novedades en el tratamiento y elementos que se agrupan en el ámbito regulador que trata la evaluación de estos fármacos. Se realizó revisión bibliográfica sobre la actualidad de las pautas terapéuticas y marco regulador del VIH/SIDA, análisis cuantitativo y cualitativo que aborda la descripción de los productos registrados y ensayos clínicos autorizados con ese fin en Cuba. La Autoridad Reguladora Nacional, cuenta con un arsenal bibliográfico actualizado en la terapéutica de la infección del VIH/SIDA. En el proceso de investigación- desarrollo de antirretrovirales y vacunas contra el SIDA en Cuba, se han evaluado 10 trámites de inscripción en el Registro Sanitario y 2 trámites de autorización de ensayos clínicos en fase I.*

*Palabras claves:* SIDA

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) constituye el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad infecciosa que se describe por primera vez en 1981 y desde entonces ha evolucionado en una forma francamente epidémica y dio origen a una de las pandemias más temidas de la actualidad<sup>1</sup>.

El comportamiento de las tasas de seropositivos (24,40 x 1 000 000 de habitantes) y de SIDA (9,53 x 1 000 000 de habitantes) hasta el año 2001 en Cuba también muestra la tendencia al ascenso en la curva epidémica de la enfermedad y constituye el marco donde ha tenido lugar, dentro de los objetivos priorizados de la industria farmacéutica y biotecnológica, el proceso de investigación-desarrollo(I-D) de productos destinados al tratamiento de los pacientes con SIDA.

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), incorporada al desarrollo experimentado en este sentido y a la

necesidad de dar respuesta a los frecuentes cambios en el estado del arte que trata esta temática, ha trabajado en consecuencia con la actualidad que requieren los productos destinados al tratamiento del SIDA y tiene estructurado un sistema integral que permite la evaluación ágil y dinámica para garantizar la seguridad, protección, derechos y beneficios de los individuos involucrados en las investigaciones clínicas con este fin, así como para la obtención del Registro Sanitario y posterior comercialización de nuevos fármacos y vacunas profilácticas y terapéuticas, con los estándares de calidad, seguridad y eficacia requeridos para combatir la infección por el VIH<sup>2</sup>.

En esta línea de trabajo se considera imprescindible revisar y describir el contexto de la actualidad terapéutica y el ámbito regulador en la evaluación clínica de los productos destinados al tratamiento del VIH/SIDA en Cuba para lo cual los autores se propusieron describir el Estado del Arte Regulador y perspectivas terapéuticas del VIH/SIDA, conforme se establece en las normativas de la OMS, ICH, UE, FDA y caracterizar cuantitativa y cualitativamente el arsenal terapéutico de los productos destinados al tratamiento del SIDA evaluados para ensayo clínicos y registro en Cuba y su impacto en el arsenal terapéutico.

### Métodos

Se realizó revisión bibliográfica extensa sobre la actualidad internacional de las pautas, guías y regulaciones relacionadas con la actualidad terapéutica del SIDA, el marco normativo que la ampara, incluyendo a la OMS, ICH, FDA y la U.E. Se revisó la base legal y normativa cubana, se resumió y se abordaron las generalidades de la misma, acorde con el proceso de (I-D) en el país para este tipo de productos.

Se realizó un análisis cuantitativo y cualitativo que abarcó la descripción de los productos registrados con ese fin de acuerdo a las variables de clasificación farmacológica, según ATC 2002 y tipo de productos.

Se tabularon los datos que fueron obtenidos en el período 1996-2003, de diferentes registros de control de productos de los departamentos y documentación relacionada con los diferentes trámites de productos para el tratamiento del SIDA a los que se les realizó la evaluación en el CECMED. Se contrastó la información obtenida con el desarrollo de la industria biofarmacéutica del país. Para el caso de los estudios clínicos se comprobó el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

Ámbito regulador internacional aplicable a la evaluación clínica de los productos destinados al tratamiento del VIH/SIDA.

Consideraciones generales en el Contexto Regulador Internacional relacionado con la evaluación clínica de los medicamentos (lineamientos, pautas, guías, regulaciones, artículos científicos y otras publicaciones de ICH, UE, FDA, OMS)<sup>2</sup>.

Estas regulaciones, pautas y normativas tratan en su conjunto los aspectos generales del proceso de registro y de la planificación y ejecución de las ensayos clínicos entre las autoridades y grupos más desarrollados en este tema y sirven de sostén y apoyo al proceso de I-D en cualquier tipo de nuevo producto que desarrolle en la actualidad la industria biofarmacéutica, y por lo tanto en este caso no escapan los relacionados con el tratamiento del SIDA.

Contexto Regulador Internacional relacionado con la evaluación clínica de los medicamentos destinados al tratamiento del VIH/SIDA (EMEA, FDA, OMS-UNAIDS).<sup>3,7</sup>

Se han desarrollado lineamientos, pautas, guías, regulaciones, artículos científicos y otras publicaciones del ámbito internacional aplicables específicamente a la evaluación clínica del desarrollo de estos productos que incluyen algunos aspectos relacionados con el origen y variabilidad de los productos, con el tratamiento especial de vacunas, ya sean

profilácticas o terapéuticas y aspectos estadísticos para su evaluación, entre otros. A modo de ejemplo de estos documentos, se pueden citar:

- Guía de la EMEA sobre desarrollo clínico de productos medicinales para el tratamiento de la infección por VIH
- Guía de la EMEA sobre la evaluación acelerada de productos indicados para enfermedades serias (enfermedades que comprometen la vida)
- Puntos a considerar para vacuna de ADN de plásmidos para prevención de enfermedades infecciosas por la FDA
- Consideraciones científicas para la regulación y evaluación clínica de vacunas preventivas para VIH/SIDA (reporte de OMS-UNAIDS)
- Consideraciones generales en la evaluación clínica de vacunas de SIDA. Programa de Información sobre ensayos clínicos para enfermedades y condiciones serias que amenazan la vida.
- Adelantos en el desarrollo de vacunas de VIH ampliamente protectoras: cambios basados en la variabilidad antigénica, biológica y genética del VIH (reporte de OMS-UNAIDS).

### **Perspectivas terapéuticas en la infección por el VIH.**

Esta temática, a partir de una clasificación internacional que abarca los diferentes esquemas que se utilizan y estudian en la actualidad y el futuro inmediato se resume en:

- Intensificación de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE),
- Interrupción terapéutica estructurada.
- Vacunas recombinantes.
- Uso combinado de terapia antirretroviral con inmunomoduladores y uso de péptido t-20.

### **Generalidades sobre la terapia antirretroviral.**

Aún no se dispone de una terapia TAAE ideal tanto en monoterapia como en tratamientos combinados ya que la existente hasta ahora no cura la enfermedad y sus efectos beneficiosos, desde los puntos de vista clínico y de supresión de la replicación viral, son limitados en el

tiempo. Se ha considerado que la resistencia del VIH a las drogas, la aparición de efectos adversos, dificultades en la adherencia, entre otro, comprometen el desarrollo de una terapia eficaz. No obstante, la principal dificultad viene determinada por el hecho de que el tratamiento no es capaz de eliminar el virus del organismo<sup>8-11</sup>.

La clasificación farmacológica que resulta mas clara, con relación a los antirretrovirales registrados, es la que establece el Consejo Médico Nórdico, con niveles anatomo-terapéutico- químico, conocida como ATC<sup>8-11</sup>. (Tabla 1).

Existen nuevos medicamentos en desarrollo dentro de las familias descritas anteriormente (Atazanavir, Etricitabina (FTC, Diaminopurina dioxolano (DAPD), Tenofovir, Tipranavir), que están encaminados a mejorar la farmacocinética, la seguridad o la comodidad, a la vez que intentan superar las resistencias cruzadas, así las como nuevas familias de antirretrovirales (inhibidores de la fusión e inhibidores de la integrasa) que si bien están todavía en fases preliminares de su desarrollo, seguramente supondrán un hito cualitativo, ya que se espera que puedan ser muy útiles para rescatar y mantener en situación estable, a pacientes que habían prácticamente perdido todas las opciones terapéuticas<sup>10</sup>.

De manera general la TAAE suprime profundamente la replicación viral y en muchos casos la concentración de virus en plasma se hace indetectable entre 4 y 8 semanas después de comenzado el tratamiento, sin embargo continuada durante más tiempo no elimina completamente el virus del organismo. Este se mantiene latente en células de larga vida o se refugia en los sitios donde los compuestos antivirales no tienen una acción apreciable.

Durante la década de los 90, se instrumentaron los primeros protocolos con combinaciones de estos fármacos, entre las combinaciones consideradas promisorias se encontraron: al menos 2 inhibidores de la RT y un IP o 3 inhibidores de la RT que se conoce con el nombre de terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE) considerada ya como triterapia convencional,<sup>9, 11, 12</sup> como se muestra en la tabla 2.

Intensificación de la TAAE.

Actualmente se publican hechos que demuestran que la terapia cuádruple (2 NTRI, un IP y Efavirenz) puede ser útil en pacientes que no responden a la TAAE convencional. El beneficio terapéutico evaluado en un estudio comparativo revisado, estuvo en función de una disminución en los niveles plasmáticos del RNA viral por debajo de las 50 copias /mL y un incremento en el conteo de células CD4+ en comparación con el nivel basal, en este caso, sus resultados hablan a favor de la intensificación de la TAAE propuesta para el tratamiento de los pacientes<sup>13</sup>.

### Interrupción terapéutica estructurada.

En la Sexta conferencia sobre retrovirus e infecciones oportunistas, se aportaron los primeros resultados de la interrupción del tratamiento antirretroviral en pacientes con viremia estable tratados con TAAE según el siguiente esquema: 3 semanas de tratamiento, 1 semana de interrupción, 2 ciclos de 3 meses de tratamiento, seguidos de interrupciones e iniciaciones tan pronto como se produce el rebote (5000 copias). La viremia se hizo indetectable después de cada iniciación de la terapia y los intervalos libre de rebote se fueron extendiendo desde 7 hasta 37 días. De modo que la interrupción terapéutica estructurada consiste en la suspensión controlada y monitorizada de la TAAE durante un breve período, en el cual la reexposición a los antígenos del VIH 1 autólogo podría incrementar la inmunidad específica contra el VIH (celular y humoral) y llevarlo hasta su erradicación<sup>13-15</sup>.

Uso combinado de terapia antirretroviral (TAAE) con inmunomoduladores y el péptido t-20.

El uso de peptidos recombinantes o naturales que al unirse al receptor de entrada del VIH 1 impidan la infección por este virus constituye una alternativa preventiva y terapéutica en el control de la epidemia. De los actualmente disponibles, la pentafusina (T20) parece ser el más promisorio a ser usado en ensayos clínicos fase III, teóricamente es una ventaja, al poder abordar la inhibición de la replicación viral en un

punto diferente a la de los fármacos preexistentes, lo que presentará un perfil de resistencia diferente.<sup>8-10</sup>

Al mismo tiempo, además de nuevos fármacos dirigidos contra el HIV, se están desarrollando tratamientos encaminados a potenciar al sistema inmune para que desarrolle una respuesta potente contra el HIV. De estos tratamientos coadyuvantes, el más experimentado hasta la fecha es la interleucina 2 (IL2). Se está investigando su capacidad de modificación de los índices de pronóstico y progresión de la enfermedad (incrementar las defensas del paciente mediante el estímulo y recuperación de la cifra de linfocitos CD4 y disminución de la carga viral).<sup>10,14</sup>

### Vacunas recombinantes

Las vacunas recombinantes para inducir una respuesta inmunológica protectora en individuos a riesgo han constituido por muchos años la esperanza para erradicar o controlar la diseminación de la epidemia.

Dos de ellas han sido aprobadas para la investigación clínica de fase II/III. La primera (AIDSVAX B/B o VaxGen, Inc) esta compuesta por la glicoproteína 120 recombinante (rgp120) la cual induce concentraciones moderadas de anticuerpos neutralizantes contra HIV-1 homólogos, especialmente contra el tipo B, y virus adaptados en el laboratorio, pero no evoca respuesta celular de tipo citotóxica (células CD8+ HIV-específicas), la cual es importante para la lisis del virus que penetra a las células.<sup>1-18</sup>

El otro grupo de vacunas están basadas en vectores recombinantes que portan fragmentos de genoma viral. La vacuna con el vector canarypox fue capaz de inducir una respuesta por células CD8+ HIV-1 específicas, pero casi no indujo anticuerpos neutralizantes.<sup>16,18</sup> La combinación de un esquema de vacunas que usa ambos sistemas y con un refuerzo a diferentes períodos induce ambos tipos de respuesta inmunológica (humoral y celular)<sup>17</sup>.

Nuevos protocolos de vacunas induciendo respuesta inmunológica en las mucosas (por SIgA y células CD8+ HIV-específicas de mucosas) se están diseñando para estudios en sujetos sanos, a riesgo e infectados.<sup>19</sup>

Las vacunas terapéuticas son el intento más

ambicioso de vencer al virus y acabar con esta terrible plaga. Se trataría de estimular el sistema inmune con antígeno o fracciones virales en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral.

El intento más divulgado de encontrar un candidato válido ha sido el Remune® que consiste en una cepa de virus inactivado y privado de la envoltura. Basándose en experiencias en otros campos, se ha especulado de un modo más teórico que real, con nuevas aproximaciones terapéuticas basadas en la transferencia pasiva de inmunidad específica mediante la transfusión de linfocitos CD4 estimulados, o en la administración de células dendríticas autólogas estimuladas con antígenos virales *in vitro*.<sup>10</sup>

Están en marcha multitud de proyectos encaminados a encontrar una vacuna terapéutica frente al HIV, los resultados preliminares más prometedores corresponden a 2 candidatos a vacunas frente al HIV que actúan mediante vehículos denominados vectores para transportar un gen del HIV-1 conocido como gag, al interior de las células: la vacuna de DNA con el gen gag del HIV-1 que utiliza como vector DNA plásmido, o «desnudo» y el otro candidato a vacuna utilizó como vector una cepa de adenovirus defectivo, el cual se basa en el empleo como vector de un virus del resfriado común modificado, de tal modo que no pueda tener actividad replicativa propia ni causar enfermedad, al que se le añade el gen gag del HIV-1.

La liberación del gen gag del HIV-1 en el interior de las células estimula al organismo a generar una respuesta inmunitaria celular potente frente al HIV-1 lo que estimula la proliferación de linfocitos citotóxicos específicos, que están programados para reconocer y destruir las células infectadas por el HIV-1, tanto en ese momento como en el futuro.<sup>10,18,20</sup>

### Marco normativo nacional para la evaluación clínica de productos contra el SIDA.<sup>2</sup>

- Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano, emitido por primera vez en el año 1995 y actualizado en el 2000.
- Requisitos para la solicitud de inscripción,

renovación y modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano que tuvo su 3ra., 4ta. y 5ta. edición en los años 1996, 1998 y 2000..

- Textos para materiales de envase impresos e información para medicamentos de uso humano de producción nacional, emitida en el 1998.

- Resolución Ministerial No. 178 dispuesta desde 1991 y en respuesta a la misma se aprueba en 1992. Información a presentar para ensayos clínicos.

- Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos, en el año 2000.

- Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, emitida en 1999.

- Buenas Prácticas Clínicas que ha tenido 3 ediciones en los años 1992, 1995 y 2000, respectivamente.

- Requerimientos para el manejo y uso de los productos en investigación en los ensayos clínicos y responsabilidades de las partes, aprobada en el 2000.

otros documentos normativos específicos:

- Resolución Ministerial No. 120 para establecer los requerimientos para el ensayo clínico piloto.

- Regulación 27/2000. Requerimientos para ensayos clínicos fase I y II con productos en investigaciones nacionales destinados al tratamiento del cáncer y SIDA.

Situación actual de los registros de antirretrovirales y ensayos clínicos con vacunas.

En el CECMED, bajo el amparo de las regulaciones nacionales relacionadas anteriormente, se han evaluado un total de 10 trámites de Registro para 7 medicamentos antirretrovirales, 6 de producción nacional y 1 extranjero. En las tablas 3 y 4 se resume la información de acuerdo con la clasificación farmacológica en medicamentos antirretrovirales inhibidores de la reverso transcriptasa e inhibidores de proteasas respectivamente. Cada uno de los productos registrados se clasificó de acuerdo a su fecha de inscripción, principio activo, forma farmacéutica, fortaleza, titular y clasificación

ATC. (Tablas 3 y 4).

La obtención de Registro de Medicamentos seguros y eficaces ha constituido una poderosa herramienta para el tratamiento de los pacientes VIH/SIDA, con incidencia satisfactoria en el cuadro de morbilidad y mortalidad en el Sistema Nacional de Salud.

Con respecto al desarrollo de los candidatos vacunales para la profilaxis y tratamiento del SIDA en Cuba, se tiene en la actualidad una corta experiencia, que incluye la autorización de 2 preparados vacunales. El primero con fin preventivo fue evaluado y autorizado en diciembre del año 1996, y al respecto se mantienen trabajando los investigadores. El segundo con objetivo terapéutico se acaba de autorizar recientemente y constituye una novedad en lo que a vacuna terapéutica se refiere, por el origen del vector que se evalúa.

La evaluación de cada uno de estos productos constituye un desafío para los especialistas que se encargan de la actividad, y la realización de este trabajo se considera una ayuda y apoyo al arsenal bibliográfico que trata sobre este tema y una posibilidad real de contar con la información organizada, localizada y actualizada para su explotación por los evaluadores.

Se puede concluir que se realizó una revisión exhaustiva del contexto de la actualidad terapéuticas y alternativas futuras para la infección del VIH, lo que permite a los especialistas y evaluadores del CECMED, contar con un arsenal bibliográfico que ofrece un buen nivel de actualización en esta esfera así como disponer de las referencias bibliográficas y ubicación de los materiales revisados. Se brindó un resumen descriptivo del ámbito regulador internacional establecido por la OMS, ICH, UE, FDA y el marco normativo nacional en la evaluación clínica de los productos destinados al tratamiento del VIH/SIDA en Cuba. En el proceso de I-D de antirretrovirales y vacunas contra el SIDA en el país, se han evaluado un total de 10 trámites de inscripción en el Registro Sanitario, para 7 medicamentos antirretrovirales, uno de ellos con 3 fortalezas diferentes, 6 son de producción nacional y 1 extranjero y 2 trámites de autorización de ensayos clínicos, con 3 productos biológicos, 2 de ellos preparados vacunales en estudios.

## Fase I.

### Referencias Bibliográficas

1. Giraldo MP, Excler JL. Human Immunodeficiency Virus. In: Plotkin SA, Oresteina WA, editors. Vaccine. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders WB company; 1999.p. 9228-67.
2. Orta Hernández S. D.. La Evaluación clínico-farmacológica. Caracterización e impacto regulador en los ensayos clínicos y registro de medicamentos (diseñación). La Habana: CECMED; 2001.
3. European Medicines Evaluation Agency. Disponible en <http://www.emea.eu.int>. 2003
4. FDA. Point to consider on plasmid DNA vaccines for preventive infections disease indications. USA: FDA; 1996.
5. WHO-UNSDS. Scientific considerations for the regulation and clinical evaluation of HIV/AIDS preventive vaccines. AIDS report. USA: WHO-UNSDS; 2002.
6. FDA. Information Program on clinical trials for Serious or Life-threatening Diseases and Conditions. Guidance for Industry. USA: FDA; 2002
7. WHO-UNSDS. Approaches to the development of broadly protective HIV vaccines: challenges posed by the genetic, biological and antigenic variability of HIV-1. AIDS report. USA: WHO-UNSDS; 2001.
8. Antirretroviral drugs. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/drugs/2003>
9. Moreno S, Arrizabalaga J, Gatell JM, Clotet B. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. Med Clin (Barcelona) 1998;110:109-16.
10. Redondo E. New drugs for HIV and HIV-related disease treatment. Current research, drugs and vaccines Artículos de INTERNET e Inform Científica\SIDA\BCN SIDA 2002.html.
11. Pautas para la Terapia contra el HIV\Clinica\Clinica\Artículos de INTERNET e Inform Científica\SIDA\Fundamind 1997; (3).
12. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV- Infection, Athens, Octubre, 2001. \Clinica\Clinica\Artículos de INTERNET e Inform Científica\SIDA\tratamiento de VIH.html.
13. Covas J.A.. Perspectivas terapéuticas en la

infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Instituto de Inmunología Clínica. Universidad de Los Andes. Disponible en <http://www.perspectivas terapéuticas.htm> 2003

14. Davey R. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with antiretroviral therapy. JAMA 2000;284:183-9.
15. Ruiz L. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. AIDS 2001;15:F19-F27.
16. Dolin R. HIV vaccines for prevention of infection and disease in humans. Infect Dis Clin North Am 2000;14:1001-16.
17. Migasena S, Suntharasamai P, Pitisuttithum P, Kitayaporn D, Wasi C. AIDS VAX (MN) in Bangkok injecting drug users: a report on safety and immunogenicity, including macrophage-tropic virus neutralization. AIDS Res Hum Retroviruses 2000;16:655-63
18. SIDA\Clinica\Clinica\Artículos de INTERNET AIDSinfo-HIV-AIDSVaccines.htm, 2003
19. Girard M, Habel A, Chanel C. New prospects for the development of a vaccine against human immunodeficiency virus type 1. C R Acad Sci III 1999;322:959-66.
20. Oplinger A. New HIV Vaccine holds promise of global effectiveness. Disponible en <http://www.niaid.nih.gov/newsroom/releases/newhivv acc.htm>, Noviembre, 2002

Recibido: 15 de julio de 2003

Aprobado: 1 de septiembre de 2003

## TABLAS

**Tabla 1.** *Productos antirretrovirales según la clasificación anatómo-terapéutico-química.*

ATC - 2002

J			
ANTIINFECCIOSOS			
JO5			
ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO			
JO5A			
Agentes de acción directa			
JO5AE	JO5AF	JO5AG	JO5AH
Inhibidores de proteasa	Inhibidores nucleosídicos de la reverso transcriptasa	Inhibidores no nucleosídicos de la reverso transcriptasa	Inhibidores de la neuramidasa
Saquinavir	Zidovudina	Nevirapina	Zanamivir
Indinavir	Didanosina	Delavirdina	Oseltamivir
Ritonavir	Zalcitabina		
Nelfinavir	Estavudina		
Amprenavir	Lamivudina		
	Abacavir		
	Combinaciones		

**Tabla 2.** *Posibilidades de tratamiento combinado con 3 fármacos*

Estavudina+Didanosina Estavudina+Lamivudina Zidovudina+Didanosina Zidovudina+ Zalcitabina Zidovudina+ Lamivudina	+	Inhibidor de proteasa (IP) ó Inhibidor no nucleosídico de la reverso transcriptasa (NNTRI)
2 Inhibidores de proteasa (IP)	+	Inhibidor nucleosídico de la reverso transcriptasa (NTRI)

## TABLAS

**Tabla 3.** Medicamentos antirretrovirales inhibidores de la reverso transcriptasa registrados en Cuba.

Fecha de Inscripción	Principio activo	Nombre del producto	Forma farmacéutica	Fortaleza	Titular	ATC
14/08/00	Lamivudina	Lamivudina	Tabletas revestidas	150 mg	NOVATEC	J05AF
14/08/00	Zidovudina	Zidovudina	Cápsulas	100 mg	NOVATEC	J05AF
14/08/00	Estavudina	Estavudina	Cápsulas	40 mg	NOVATEC	J05AF
13/09/00	Didanosina	Didanosina	Tabletas masticables	100 mg	NOVATEC	J05AF
25/09/02	Zidovudina	Zidovudina 300	Tabletas revestidas	300 mg	NOVATEC	J05AF
17/02/03	Nevirapina	Nevirapina	Tabletas	200 mg	CIDEM	J05AG
26/02/03	Zidovudina	Zidovudina 250	Cápsulas	250 mg	CIDEM	J05AF

**Tabla 4.** Medicamentos antirretrovirales inhibidores de proteasas registrados en Cuba

Fecha de Inscripción	Principio activo	Nombre del producto	Forma farmacéutica	Fortaleza	Titular	ATC
18/01/01	Indinavir	Indinavir 200	Cápsulas	200 mg	NOVATEC	J05AE
28/01/02	Indinavir	Indinavir	Cápsulas	200 mg	NOVATEC	J05AE
20/03/03	Nelfinavir	Viracept	Polvo p/suspensión oral	50 mg	F Hoffman La Roche, Suiza	J05AE

# METODOLOGÍA PARA LA CALIFICACIÓN Y CERTIFICACIÓN DE LOS INSPECTORES FARMACÉUTICOS ESTATALES

Lic. Biorhys Yáñez Chamizo,<sup>1</sup> Ing. Rolando Martell Aedo<sup>1</sup>  
Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>

## Resumen

*Las inspecciones, dentro de las autoridades reguladoras de medicamentos de cualquier país, tienen como función principal la de asegurar que los fabricantes de medicamentos cumplan con los requerimientos previos a la autorización y con las buenas prácticas establecidas, para lo cual se requiere de inspectores calificados. Los autores se propusieron el establecimiento de una metodología para la evaluación y certificación de los inspectores farmacéuticos estatales, lo cual constituye el objetivo fundamental de este trabajo. El procedimiento desarrollado, ya implementado, recoge la evaluación del cumplimiento de los requisitos necesarios para la certificación como inspectores, el valor mínimo asignado a cada requisito y aquellos que más incidieron en la evaluación de los candidatos a inspectores. Constituye una herramienta útil para la identificación de debilidades y necesidades de la capacitación del personal, lo que favorece la toma de acciones en cuanto a la formación de los inspectores en Cuba.*

*Palabras claves: FORMACION INSPECTORES FARMACEUTICOS, CERTIFICACION, METODOLOGIA, CALIFICACION*

Las inspecciones estatales desarrolladas por los servicios nacionales de reglamentación farmacéutica de cualquier país, tienen como función principal la de asegurar que los fabricantes de medicamentos cumplan con todos los requerimientos previos a la autorización y especialmente con los códigos de Buenas Prácticas aplicables y vigentes. La Organización Mundial de la Salud, con el objetivo de promover la armonización de las prácticas de inspección farmacéutica entre sus estados miembros, ha dictado una serie de pautas dirigidas a los inspectores gubernamentales para ayudarles a evaluar el

cumplimiento de las Buenas Prácticas. Dentro de estas pautas, la OMS advierte la necesidad de que los inspectores posean la capacidad, formación y competencia necesaria para desarrollar las funciones asignadas.<sup>1-3</sup>

Como parte del proceso continuo de fortalecimiento del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) y a partir de los requisitos de calificación incorporados en el reglamento vigente de la Inspección Farmacéutica Estatal (IFE),<sup>4</sup> se comenzó a trabajar en el establecimiento de una metodología para la calificación y certificación de los inspectores farmacéuticos estatales<sup>1</sup> lo que constituyó el objetivo fundamental del presente trabajo.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica referente a la calificación, evaluación y certificación de los inspectores farmacéuticos estatales, etapa que incluyó la revisión de sitios web de otras autoridades reguladoras de medicamentos<sup>5-7</sup> y documentación del MINSAP (MINSAP. NC-ISO 10011-2. Disposiciones generales para la auditoría de los sistemas de calidad. Parte 2.

---

<sup>1</sup> **Inspector farmacéutico estatal:** Especialista calificado para ejecutar inspecciones farmacéuticas estatales las que se definen, según la Resolución No. 02 / 2002 del Buró para la Protección de la Salud Pública, como el conjunto de actividades planificadas, organizadas y ejecutadas por el CECMED con vistas a comprobar si los ingredientes farmacéuticos activos, medicamentos de uso humano y materias primas para la obtención de derivados de la sangre humana se producen, controlan, liberan, almacenan, distribuyen y comercializan en el país de acuerdo con las Buenas Prácticas aplicables y vigentes.

Criterios de calificación de los auditores de los sistemas de calidad, (MINSAP NC-ISO 10011-3. Disposiciones generales para la auditoría de los sistemas de calidad. Parte 3. Dirección de los programas de auditorías). Con la información recopilada, tomada como referencia, y los requisitos de calificación de los inspectores recogidos en el reglamento vigente de la Inspección Farmacéutica Estatal, se elaboró y circuló una primera versión del proyecto de metodología. El mismo incluía una planilla o registro para recoger el mejor valor que sería asignado a cada requisito así como las consideraciones y recomendaciones que realizó el panel de evaluación, conformado por inspectores calificados y por un líder en activo calificado<sup>11</sup>. Cada uno de los requisitos fue ponderado y todos los comentarios realizados fueron analizados e incorporados al documento, siempre que resultó procedente. Se tuvo en cuenta al personal candidato a inspector, de nuevo ingreso. Una vez preparada la versión final, se sometió a su aprobación por parte del departamento de Aseguramiento de la Calidad y Regulaciones del CECMED.

Aprobada la metodología para la calificación y certificación de los inspectores farmacéuticos estatales, se examinaron los informes de las inspecciones realizadas a la industria biofarmacéutica entre enero/2000 y marzo/2003 y los expedientes individuales de capacitación para conocer los resultados de estas inspecciones y la formación recibida y planificada del personal que había participado en las inspecciones de la subdirección de Biológicos.

El personal fue evaluado utilizando el registro establecido en la metodología aprobada, y los resultados obtenidos en dicha evaluación fueron analizados con vistas a determinar los requisitos que más incidían en el proceso de evaluación realizado.

## Resultados y Discusión

El documento, aprobado el 31 de marzo del 2003, contiene la metodología para la formación y evaluación del personal candidato a inspector con la inclusión del de nuevo ingreso, para el cual se incorporó un programa específico de formación. La ponderación de cada requisito <sup>11</sup>

Los inspectores líderes fueron nombrados a través de la Resolución No. 126/02 del CECMED.

aparece en la tabla 1. Se fijó el valor mínimo de 27 puntos (de 45 posibles) para ser certificado como inspector farmacéutico estatal y 32 puntos para inspector líder.

De los 22 especialistas de la subdirección de Biológicos, que desde el año 2000 a la fecha han participado en inspecciones, 9 fueron evaluados, 4 de ellos ya no pertenecen al CECMED y el resto ha participado en menos de 3 inspecciones. Las inspecciones realizadas y la puntuación alcanzada por cada uno de los candidatos, se muestra en la tabla 2.

Tal y como se refleja en la información anterior, de los 9 especialistas evaluados, 3 obtuvieron la puntuación necesaria para ser certificados como inspectores farmacéuticos estatales mientras que solamente 1 alcanzó la cantidad requerida para líder. Aunque no guarda una relación proporcional la puntuación obtenida por cada uno de los candidatos con el número de inspecciones realizadas (ya que se debe tener en cuenta que hay muchos otros factores que influyen), se puede observar, no obstante, como los especialistas que acumularon más inspecciones se acercaron en mayor medida o alcanzaron los 27 puntos necesarios para pasar satisfactoriamente el proceso de evaluación.

La totalidad de los registros completados fue analizada y como resultado se identificaron los requisitos que más incidieron en la evaluación de los especialistas, los cuales se muestran en la tabla 3.

Como puede observarse en la tabla anterior, en la mayoría de los casos, más 50 % del personal evaluado no posee aún la destreza suficiente en el manejo de la Regulación 16-2000 y otros códigos de Buenas Prácticas aplicables, los cuales constituyen herramientas básicas de las inspecciones. Sobre esto incidió la poca cantidad de inspecciones realizadas hasta el momento por los candidatos pues el ejercicio de la práctica es la vía fundamental para adquirir habilidad y experiencia en esta actividad. También tuvieron gran incidencia en la evaluación realizada el no poseer experiencia en la producción y/o control de los medicamentos o productos biológicos (en su defecto; haber recibido adiestramiento en la

industria), y no haber recibido cursos de auditorías.

Como resultado del trabajo realizado quedó definida la metodología a seguir para la calificación y certificación de los inspectores, primera de su tipo en Cuba, con la cual se dio respuesta a una necesidad del CECMED, que hasta el momento carecía de un mecanismo formal que indicara la evaluación y competencia del personal que participa en las inspecciones farmacéuticas estatales. Al mismo tiempo esta metodología, elogiada por los expertos de la OMS en la inspección realizada en junio de 2003, constituye una herramienta útil para la identificación de las principales debilidades y necesidades de capacitación que posee el personal candidato a inspector, lo que favorecerá la toma de acciones correctivas más concretas y eficaces que posibilitarán la adecuada formación y preparación del personal que realiza las inspecciones farmacéuticas estatales en Cuba.

### Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, V 2 Good manufacturing practices and inspection. Geneva: WHO; 1999.
2. World Health Organization. Quality systems requirements for national good manufacturing practices inspectorates. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report, annex 8. Geneva: WHO; 2002.
3. Recommendations on Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates. Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, December 2000.
4. Buró para la Protección de la Salud Pública. Resolución No. 02 / 2002. Reglamento de la Inspección Farmacéutica Estatal. La Habana: BPS; 2002.
5. Organización Panamericana de la Salud. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. OPS; 1999.
6. Office of Safety Regulation. Inspection Technical. Technical Procedure I-125.

Auditor/Lead Auditor qualification and certification assessment. Office of Safety Regulation, October 2002.

7. Manual of Standard Operating Procedures and Policies. Regulatory Compliance. Nomination and Approach of CBER Inspector and Product Specialist Assigned to Conduct Inspections of Biological Products, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration. EE.UU.: FDA; 2000.

**Recibido:** 15 de julio de 2003

**Aprobado:** 1 de septiembre de 2003.

## TABLAS

**Tabla 1.** Valor de cada uno de los requisitos para ser inspector farmacéutico estatal

Requisito	Concepto	Valor
Educación	Título Universitario	2 puntos
	Expresión de conceptos o ideas de forma clara y fluida	2 puntos
	Inglés (leer bien)	1 punto
	Nociones de Computación	1 punto
Entrenamiento	Curso de Buenas Prácticas de Producción y/o Laboratorio	3 puntos
	Curso de auditorías de calidad	3 puntos
	Curso de auditor líder	3 puntos
	Cursos complementarios	1 punto / curso (hasta 3 puntos)
Experiencia	Poseer experiencia en la producción de medicamentos y/o productos biológicos	1 punto / año (hasta 3 puntos) 1 punto si recibió adiestramiento
	Poseer experiencia en el control de medicamentos y/o productos biológicos	1 punto / año (hasta 3 puntos) 1 punto si recibió adiestramiento
	Poseer experiencia en actividades de Aseguramiento de la Calidad	1 punto / año (hasta 2 puntos) 1 punto si recibió adiestramiento
	Haber participado como observador en 4 IFEs o más	1 punto / IFE (hasta 4 puntos)
	Haber participado en IFEs como miembro de equipo de inspectores	1 punto / IFE (hasta 6 puntos)
	Haber participado en 4 IFEs o más como inspector líder	1 punto / IFE (hasta 4 puntos)
Otras aptitudes o capacidades	Desempeño en las inspecciones: Capacidad analítica, liderazgo, capacidad de trabajo, criterio profesional, capacidad de comunicación	5 puntos

**Tabla 2.** Inspecciones realizadas y puntos alcanzados por candidato a inspector.

Candidato	No. de inspecciones realizadas en el periodo	Total de puntos
1	26	39
2	6	30
3	6	27
4	9	25
5	8	25
6	5	22
7	7	21
8	3	18
9	3	18

## TABLAS

**Tabla 3.** *Requisitos que más incidieron en la evaluación de los candidatos a inspectores*

Requisito		No.
No haber recibido cursos de:	Buenas Prácticas de Producción y/o Laboratorio	2
	Auditorías de calidad	5
	Auditor líder	9
	Temáticas complementarias	3
No poseer experiencia o no haber recibido entrenamiento en la producción de medicamentos y/o productos biológicos		6
No poseer experiencia o no haber recibido entrenamiento en el control de medicamentos y/o productos biológicos		5
No poseer experiencia o no haber recibido entrenamiento en actividades de aseguramiento de la calidad		2
No haber participado:	como observador en 4 inspecciones o más	6
	en 6 inspecciones o más como miembro de equipo de inspectores	7
	en 4 inspecciones o más como inspector líder	9
Timidez en expresión de criterios e ideas		2
No poseer la destreza suficiente en el manejo de la Regulación 16-2000, Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos, así como de otros códigos de Buenas Prácticas, los cuales constituyen herramientas básicas de las inspecciones		5

**Leyenda.**

**No.** Cantidad de evaluados que no cumplieron los requisitos especificados

# CARACTERIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN DE MEDICAMENTOS EN CUBA

Dra.C. Celeste Aurora Sánchez González<sup>1</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>

## Resumen

*El control de los medicamentos es una necesidad priorizada que tiene entre sus objetivos garantizar que estos tengan estándares aceptables de calidad, seguridad y eficacia. En este trabajo se presenta una síntesis de la historia de la regulación de medicamentos en Cuba. Se destaca la creación, en abril de 1989 mediante Resolución Ministerial, del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos, con el objetivo primario de centralizar las acciones de control de la calidad de medicamentos y diagnosticadores, hasta entonces dispersos entre diferentes entidades y laboratorios. Se presenta en una escala de tiempo, los eventos reguladores realizados desde el año 1709 hasta el 2002 y se aprecia que después de la creación del citado centro, se duplicaron las regulaciones emitidas para el control de los medicamentos. La Autoridad Reguladora de Medicamentos realiza sus funciones básicas conforme al enfoque de la OMS y ha sido objeto de reconocimiento por parte de esta institución.*

*Palabras claves: Regulaciones, medicamentos, historia, Cuba.*

El control de los medicamentos es una necesidad cuyo objetivo es promover su óptima utilización como importante elemento en la atención de salud. Es por ello que un análisis al respecto debe referirse en primera instancia, al papel de los medicamentos en los programas de salud en el marco de las políticas nacionales de medicamentos cuyas metas se refieren a la producción, suministro y disponibilidad de medicamentos eficaces y seguros en las condiciones de uso, de calidad apropiada, a precios razonables para todos los que los necesitan, en tiempo y cantidades adecuadas, la difusión de su utilidad y sus peligros y la importancia de su empleo conforme a las necesidades preventivas, terapéuticas y diagnósticas de las personas y la comunidad<sup>1</sup>. La formulación de una política debe estar inmediatamente seguida de una legislación

consecuente y de la introducción de regulaciones que brinden las bases legales y la hagan aplicable. La ley sirve a la función primaria de distinguir entre lo permisible y lo que no lo es; la legislación y la regulación de medicamentos van dirigidas a los derechos y responsabilidades de las diferentes partes, que poseen distintos roles para asegurar que se alcancen las necesidades de la población. La Regulación consiste en normas que permiten ejecutar acciones destinadas a implementar las políticas.

Cada gobierno coloca una proporción sustancial de su presupuesto de salud para medicamentos,<sup>2</sup> sin la seguridad de que estos son relevantes para las necesidades priorizadas y de que alcanzan estándares aceptables de calidad, seguridad y eficacia, ningún servicio está evidentemente comprometido. Es crucial para los objetivos de "salud para todos", que exista en cada país un sistema de control de medicamentos confiable.

La existencia y funcionamiento de un sistema regulador de medicamentos respaldado por la legislación es un pre requisito para un sistema de aseguramiento de la calidad cabal,<sup>1</sup> y debe establecer una organización a través de una Autoridad Reguladora de Medicamentos Nacional, (ARM ó ARN). La responsabilidad primaria de una ARM es operar un sistema destinado a asegurar que todos los productos medicinales sujetos a su control cumplan con estándares aceptables de calidad, seguridad y eficacia, que la promoción y mercadeo esté de acuerdo con la información que fue aprobada del producto; que el uso sea racional; y que todo el personal, instalaciones y prácticas empleadas para su fabricación, almacenamiento, distribución, venta, y dispensación, cumplan con requerimientos que aseguren la continuación de la conformidad hasta su uso o consumo. El entorno regulador

puede resumirse como se muestra en la figura.1, con las políticas al más alto nivel y la legislación, el sistema regulador y la ARM para implementarlas.

Las ARM deben poseer capacidad ejecutiva, autoridad y autonomía para ejercer sus actividades reguladoras y estar capacitado su personal para poner en práctica las políticas farmacéuticas utilizando los instrumentos que la legislación y la reglamentación les otorgan. Deben estar claramente precisadas su estructura administrativa, funciones, atribuciones, responsabilidades y los procedimientos técnicos y administrativos.

### **Caracterización de la Regulación de Medicamentos**

La ARM cubana es el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) establecido mediante Resolución del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) en abril de 1989,<sup>3</sup> con el objetivo de centralizar las acciones de control de calidad de los medicamentos y diagnosticadores, hasta entonces dispersas en diferentes entidades del propio ministerio y que incluye laboratorios de análisis. Sus atribuciones fueron aprobadas en 1994<sup>4</sup> y en ellas se recogen las bases para todas sus funciones.

La evaluación del comportamiento de la regulación de medicamentos toma mayor importancia en estos momentos cuando muchos países están siendo arrastrados hacia la liberalización de sus economías, lo que en el sector farmacéutico tiende a crear más oportunidades para la fabricación y venta de medicamentos y a debilitar la regulación. Tomando en cuenta lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó en 1999, un estudio de la regulación de medicamentos en varios países con regulación implementada, para evaluar el desempeño y documentar la experiencia de forma que otros puedan aprender de ellos.<sup>5</sup> Cuba fue uno de los participantes, y en el mismo se concluyó como fortaleza su Reglamentación Farmacéutica.

La larga historia de nuestro país en regulación de medicamentos se inicia con la creación, por Real Resolución en 1709, del "Real Tribunal del

Protomedicato" para coartar los daños que se causaban a la salud pública, realizar visitas a las boticas y ejercer la jurisdicción sobre ellas, entre otras facultades. Este tribunal fue sustituido en 1833 por la Real Junta Superior Gobernativa de Farmacia, la que instituyó tarifas de precios para medicamentos y ordenó la inspección periódica de las boticas. Ya en 1909 fue aprobado el Reglamento para el Ejercicio de la Profesión de Farmacia<sup>6</sup> y en 1912 se promulgó la primera y única Ley de Farmacia,<sup>7</sup> con la que se creó la Inspección General de Farmacias y se le dio autoridad para imponer multas ante las infracciones.

La herramienta para la implementación de la ley, el Reglamento de la Ley de Farmacia<sup>8</sup> vio la luz en 1944, y fue un exhaustivo documento que definió el medicamento, normó los textos de sus rótulos, estableció la obligación de un Director Técnico farmacéutico en cada farmacia y los términos aceptados para la propaganda. Reconoció como oficiales en el país la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica y su Formulario Nacional, declaró la obligación del registro como requisito para la venta y distribución de productos nacionales y extranjeros; y los procedimientos para ello y las sanciones para los incumplidores. Estableció también la facultad de las instituciones sanitarias de tomar muestras, realizar análisis y aplicar medidas de acuerdo con los resultados. La actividad farmacéutica de sueros, vacunas, toxinas y preparados opiterápicos y su producción se detalló en un capítulo específico y también se refirió en un artículo a la medicina natural.

Con el triunfo de la Revolución en enero de 1959 comenzaron las transformaciones en materia de salud en Cuba y con ello una nueva etapa en el entorno farmacéutico. Así, en el año 1961 se constituyó la Comisión del Formulario Nacional del MINSAP<sup>9</sup> con el objetivo de discutir y aprobar los medicamentos que debían formar parte del cuadro básico del país, llamado entonces Formulario Nacional, de acuerdo con su eficacia e inocuidad. La producción nacional de medicamentos, el control de la red mayorista y minorista de distribución y su modificación fueron tareas priorizadas.

El próximo evento de impacto regulador fue la creación de la Dirección Nacional de Farmacia

del MINSAP en 1976, a la que le fueron asignadas las responsabilidades del registro de medicamentos, el control de las reacciones adversas y de estupefacientes y psicotrópicos. En 1979 esta Dirección emitió el Primer Reglamento para el Registro de Medicamentos Nacionales y Extranjeros,<sup>10</sup> concordantes con las tendencias mundiales y con cuyos requisitos y procedimientos unificados se reinició el registro de medicamentos.

La Ley de la Salud Pública, se dictó en 1983<sup>11</sup> y dedicó su capítulo VIII a la producción, distribución y comercialización de medicamentos, estableció el registro para los productos nacionales y de importación y la vigilancia farmacológica de sus reacciones adversas. También se refirió a la higiene de los productos terapéuticos en la instalación, apertura y funcionamiento de fábricas o establecimientos de medicamentos y productos biológicos. Por tratarse de una ley no específica para los medicamentos su alcance al respecto fue limitado. Su Reglamento, aprobado en 1988,<sup>12</sup> fundamentó el control de estupefacientes y psicotrópicos, la producción, distribución y comercialización de medicamentos y la composición y funciones de la Comisión del Formulario Nacional. Trató el registro de medicamentos, su alcance, funciones y excepciones, la información de los mismos, el Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica, sus funciones y la responsabilidad de los profesionales y técnicos de la salud sobre la notificación de las reacciones adversas.

El primer aporte a la reglamentación farmacéutica realizado por el CECMED lo constituyeron los Requisitos para el Registro de Medicamentos de uso Humano de 1991.<sup>10</sup> Fueron un hito para el desempeño de esta función básica de control y tuvieron especial valor ya que contribuyeron al desarrollo de medicamentos en el país e incrementaron el conocimiento sobre el registro de los investigadores nacionales. La información se organizó en 4 partes: administrativa, químico-farmacéutica, pre-clínica y clínica, se establecieron por primera vez, categorías de productos de acuerdo con su grado de novedad y las exigencias en cada caso. Se amplió la descripción de las características de

toda la información requerida y se adoptó la primera clasificación internacional de medicamentos con el Sistema Anatómico-Químico-Terapéutico (ATC).<sup>13</sup>

Para el desempeño de la función de autorización de ensayos clínicos fue decisiva la normativa del MINSAP emitida en 1991 que estableció la aprobación previa por la ARM de todos los ensayos en humanos,<sup>15</sup> y los requisitos preliminares para ello de 1992.<sup>15</sup> En concordancia con las tendencias del momento se desarrollaron y publicaron en 1992, mediante el esfuerzo conjunto de especialistas de varias instituciones y de la industria farmacéutica, lineamientos de Buenas Prácticas, referidas a la fabricación de productos farmacéuticos, laboratorio y clínica,<sup>16-18</sup> y como importante elemento para su implementación, la base para su comprobación se dio a partir del Reglamento para la Inspección Estatal de Medicamentos, por resolución del MINSAP en este mismo año.<sup>19</sup> La metodología para el otorgamiento de la licencia de producción de 1996,<sup>20</sup> fue la primera disposición legal y metodológica sobre la necesidad de disponer de una autorización especial del CECMED para fabricar medicamentos, hito que constituyó el nacimiento de las Licencias Sanitarias de Fabricantes, las que hasta entonces no existían.

La creación de otros centros que han jugado un papel fundamental en cuanto a funciones reguladoras, es considerada también un hecho importante. Entre ellos en 1996, el Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología<sup>21</sup> y su Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica, que asumieron y transformaron la vigilancia de reacciones adversas de medicamentos; el Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, (en lo adelante, Buró)<sup>22</sup> al que se subordinaron el CECMED, el Centro para el Control Estatal de Equipos Médicos y el Registro de Cosméticos y Alimentos, gracias a lo que se logró mayor comunicación e integralidad en actividades de reglamentación conjunta.

Las regulaciones referidas a la función básica específica de control por la ARM de productos biológicos y en especial de vacunas, tiene su antecedente en el año 1999 al implementarse los Requisitos para la Liberación de Lotes de

Vacunas,<sup>23</sup> en los que se incluyeron las responsabilidades y requisitos a cumplir por los fabricantes y se normó el proceso de liberación por el CECMED, con base a los lineamientos de la OMS al efecto.

Posteriormente, para la vigilancia pos comercialización se dispuso el control de eventos adversos consecutivos a la vacunación (EACV)<sup>24</sup> y se creó un sistema y un grupo en el CECMED,<sup>25, 26</sup> que constituyen el Sistema de Vigilancia de Enfermedades Prevenibles por Inmunización y de Estadísticas del EACV27,<sup>28</sup> y la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia,<sup>29</sup> todos del MINSAP.

La Política Farmacéutica Nacional relacionada con el control de calidad de los medicamentos y diagnosticadores<sup>30</sup> es una pieza clave en la proyección de la Reglamentación Farmacéutica Cubana, como exhaustiva plataforma en la que se expresaron ordenadamente las perspectivas de trabajo del CECMED en todos los campos de su competencia. Estructurada con fundamentos, principios básicos, estrategia, programa nacional y legislación fundamentalmente, relacionó acciones inmediatas y perspectivas de la ARM Cubana, por primera vez en documento público.

Entre los años 2000 y 2002 se diseñó e implementó el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas<sup>31,32</sup> con el que por primera vez en Cuba se estableció la obligación para importadores, exportadores y distribuidores mayoristas de medicamentos e ingredientes farmacéuticos activos de poseer autorización sanitaria para sus operaciones, basada en el cumplimiento de las Regulaciones de Buenas Prácticas aplicables y vigentes.

El CECMED fortaleció su organización interna y su capacidad normativa con 2 regulaciones de amplio alcance en los años 2001 y 2002. La primera fue referida al cobro de sus servicios en forma de reglamento<sup>33</sup> y la segunda, a las prácticas adecuadas a seguir para su gestión de calidad específica, en todos los procesos y servicios asociados al desempeño de su misión de aseguramiento de productos con calidad, seguridad y eficacia, es decir, a las Buenas Prácticas Regulatorias Cubanas.<sup>34</sup> En su vinculación con otras instituciones relacionadas y la delimitación de los campos reguladores,

acciones necesarias para evitar solapamientos y campos de nadie, la reglamentación farmacéutica tiene sus primeros exponentes en las regulaciones del Buró para diferenciar medicamentos de complementos dietéticos y equipos y dispositivos médicos, durante los años 2001 y 2002.<sup>35,36</sup>

En la figura 2 se representan en una escala de tiempo, los eventos reguladores ya mencionados, los que con carácter general, han marcado hitos de regulación farmacéutica. Resulta notable que a partir de la creación del CECMED se han emitido más del doble de las normativas fundamentales que antes de establecerse la ARM Cubana.

Las funciones básicas de control para la ARM de un país con producción nacional de vacunas, conforme el enfoque de la OMS son 6, a saber: Licencias de Productos y Establecimientos, Inspecciones de Buenas Prácticas, Liberación de Lotes, Vigilancia Post-Comercialización, Autorización de Ensayos Clínicos y Análisis de Laboratorios, a las que se suma una general correspondiente a su capacidad para regular.<sup>37</sup> Todas estas funciones poseen en Cuba reglamentación específica que permite su adecuada implementación en el país. En la inspección que realizó al CECMED un equipo de la OMS, en octubre del 2000, como parte del proceso de acreditación para las Naciones Unidas de la vacuna cubana antihepatitis B, se concluyó que esta ARM cumple con todas las funciones básicas y posee capacidad para regular y es en esos momentos la primera en América Latina en haber recibido esta calificación.<sup>39</sup> En la tabla 1, se resumen los eventos reguladores que respaldan cada una de estas funciones a través del tiempo y cuya efectividad fue evaluada positivamente por el equipo de expertos de la OMS.

Se puede concluir que la reglamentación sobre medicamentos en Cuba posee una larga tradición, es amplia y se ha fortalecido a partir de la creación de la ARM cubana, el CECMED. La reglamentación vigente cuenta con una política general que respalda las funciones básicas identificadas por la OMS para las ARM: la capacidad para regular, su actividad interna y

las interrelaciones con otras instituciones reguladoras. La Regulación de Medicamentos Cubana ha sido objeto de reconocimiento por la OMS.

### Referencias Bibliográficas

1. Políticas de autorización de productos farmacéuticos. La selección de medicamentos. Documentos de la Reunión de Expertos de la subregión Andina. Quito : OPS/OMS ; 1992.
2. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol 1. Geneva: WHO;1997.
3. MINSAP. Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Resolución No. 173. La Habana: MINSAP; 1989.
4. MINSAP. Funciones y atribuciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Resolución No. 120. La Habana: MINSAP; 1994.
5. Ratanawijitrasin S, Wondemagegnehu E. Effective drug regulation. A multicountry study. Geneva:WHO;2002.
6. Zayas-Bazán H. Manual de Legislación Farmacéutica de Cuba. La Habana: Editorial Lex.; 1944.
7. Ley de Farmacia del 19 de Febrero de 1912. Gaceta Oficial de la República de Cuba. La Habana, 29 de Febrero de 1912.
8. Reglamento de la Ley de Farmacia. Decreto 689 del 15 de Marzo de 1944. Gaceta Oficial de la República de Cuba. La Habana, 24 de Marzo de 1944.
9. MINSAP. El Desarrollo de la Salud Pública, perspectivas hasta 1985. Tomo III. La Industria Farmacéutica. La Habana; MINSAP; 1979.
10. MINSAP Reglamento para el registro de medicamentos nacionales y extranjeros. Resolución No. 42. La Habana: MINSAP; 1979.
11. Ley de la Salud Pública. Ley No. 41/83. Gaceta Oficial de la República de Cuba. C. Habana, 15 de Agosto de 1983.
12. Reglamento de la Ley de la Salud Pública. Decreto Ley No. 139/88. Gaceta Oficial de la República de Cuba. C. La Habana, 22 de Febrero de 1988.
13. Guidelines for ATC. Classification. Nordic Council on Medicines. Norway: Council on Medicines; 1990.
14. MINSAP. Autorización de Inicio de Ensayos

Clínicos por el CECMED. Resolución No. 178. La Habana: MINSAP; 1991.

15. CECMED. Información a presentar para la solicitud de Autorización de Ensayos Clínicos. La Habana: CECMED;1992.
16. CEN-MINSAP. Buenas Prácticas de Producción de Productos Farmacéuticos. Resolución Conjunta CEN- MINSAP, que pone en vigor la NC 26-211: 92. La. Habana: MINSAP; 1992.
17. CEN-MINSAP. Buenas Prácticas de Laboratorio. Resolución Conjunta CEN-MINSAP No. 1-92, que pone en vigor la NC 26-212: 92. La. Habana: MINSAP; 1992.
18. MINSAP. Buenas Prácticas Clínicas. Resolución Ministerial No. 48. La Habana: MINSAP; 1992.
19. MINSAP. Reglamento para la Inspección Estatal. Resolución No. 172. La Habana: MINSAP; 1992.
20. MINSAP. Metodología para el otorgamiento de la Licencia de Producción. Instrucción No. 2. La Habana: MINSAP;1996.
21. MINSAP. Creación del Centro Nacional de Distribución y Consumo de Medicamentos. Resolución No. 44. La Habana: MINSAP; 1999.
22. MINSAP. Creación del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud. Resolución No. 132 La Habana: MINSAP;1996.
23. CECMED. Requisitos para la liberación de lotes de vacunas. Resolución No. 20/99 que pone en vigor la Regulación 19-99. La Habana: CECMED; 1999.
24. CECMED. Control de eventos adversos consecutivos a la vacunación. Resolución 39/2000, que pone en vigor la Regulación No. 17-2000. La Habana: CECMED; 2000.
25. CECMED. Sistema de Vigilancia Pos Comercialización del CECMED. Resolución No. 40/2000. La Habana: CECMED; 2000.
26. CECMED. Creación del grupo de vigilancia pos comercialización del CECMED. Resolución No. 43/2001. La Habana: CECMED; 2001.
27. Galindo MA. Programa Nacional de Inmunización. Dirección Nacional de Epidemiología. La Habana, MINSAP:Editorial S e r v i m p r e s ; 1 9 9 8 .
28. Ramil JD, Miriam A. Gran. Sistema de

Información Estadística de Eventos Adversos a la Vacunación. Dirección Nacional de Estadísticas. La Habana: MINSAP; 1999.

**29.** MINSAP. Cambio de nombre del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica por el de Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia. Resolución No. 7. La Habana: MINSAP; 2001.

**30.** MINSAP. Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y los Diagnosticadores. Resolución No. 170. La Habana: MINSAP; 2000.

**31.** MINSAP. Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas. Instrucción No. 173. La Habana: MINSAP; 2000.

**32.** Buró Regulatorio de Protección para la Salud. Reglamento para el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas. 2000. Resolución No. 01/2002.. La Habana: BRP; 2002.

**33.** CECMED. Reglamento para la aplicación de la Lista Oficial de Precios para los Servicios Científico Técnicos que brinda el CECMED. Resolución No. 9/2001. La Habana: CECMED; 2001.

**34.** Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Buenas Prácticas Regulatorias Cubanas. Resolución No. 5-2002. Habana: BRP; 2002.

**35.** Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Requerimientos para el registro como medicamentos de productos farmacéuticos con vitaminas y minerales. Resolución No. 3/2001. La Habana: BRP; 2001.

**36.** Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Requerimientos para la delimitación en el registro entre medicamentos y equipos o dispositivos médicos. Resolución No. 4-2002. La Habana: BRP; 2002.

**37.** Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica. Departamento de Vacunas y Productos Biológicos. Ginebra: OMS; 1999.

**38.** Informe de Inspección del Equipo de Inspección de OMS al CECMED. División de Vacunas y Biológicos. Ginebra: OMS; 2000.

**Recibido:** 22 de agosto de 2003.

**Aprobado:** 1 de octubre de 2003.

## TABLA

**Tabla.** Reglamentación farmacéutica. Eventos reguladores por función básica de control (1990-2002)

Función	Total	Período (Años)			
		90/93	94/96	97/99	00/02
Registro de productos	21	2	2	4	13
Licencias	4	-	1	1	2
Vigilancia Post Comercialización	10	-	2	3	5
Liberación de lotes	2	-	-	1	1
Inspecciones	12	5	4	1	2
Autorización de ensayos clínicos	8	2	1	1	4
Análisis de laboratorio	4	-	1	-	3
Total	61	9	11	11	30

FIGURAS

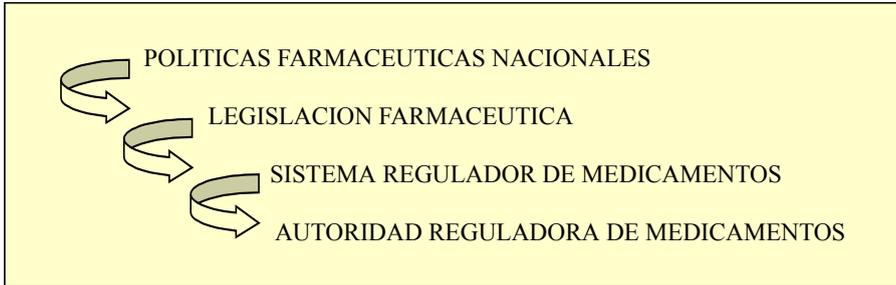


Fig.1. Entorno Regulador de Medicamentos

Hasta 1939	Hasta 1959	Hasta 1989	Hasta 1999	Después 2000	Total
				2002 (3)	11
				2001 (4)	
				2000 (4)	
			1999 (2)		13
			1996 (3)		
			1994 (1)		
			1992 (5)		
			1991 (2)		
		1989 (1)			7
		1988 (1)			
		1983 (1)			
		1979 (1)			
		1976 (1)			
		1962 (1)			
		1961 (1)			
	1944 (1)				1
1912 (1)					4
1909 (1)					
1833 (1)					
1709 (1)					
4	1	7	13	11	36

Fig.2. Escala de tiempo de eventos reguladores de medicamentos en cuba

# Investigación-Desarrollo

---

## SISTEMA DE ACREDITACIÓN A SITIOS DE INVESTIGACIÓN PARA ENSAYOS CLÍNICOS

Dra. S. Deybis Orta Hernández,<sup>1</sup> Dr. Daniel Peña Amador,<sup>2</sup> Dra. Lídice Fernández Gutiérrez,<sup>1</sup>  
Dra. Judith Cartaya López,<sup>1</sup> Dr. Alberto Hernández Rodríguez,<sup>2</sup> Dra. Grisel Soto Argüelles<sup>2</sup>  
Tec. Alba Tamara Jorge Leyva<sup>1</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos<sup>2</sup>

### Resumen

*El desarrollo de la industria biofarmacéutica en Cuba ha provocado el incremento de estudios clínicos y por ende, la necesidad de tener sitios de investigación que cumplan con las Buenas Prácticas Clínicas que garanticen la confiabilidad y credibilidad de los resultados obtenidos. En concordancia con lo anterior, los autores se propusieron diseñar un sistema para la acreditación de los sitios de investigación. Se realizó en varias etapas que incluyeron diversas tareas, entre ellas, un análisis cualitativo y cuantitativo de los estudios coordinados por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y autorizados por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos entre los años 1995-2002, elaboración del documento para la auto preparación del sitio, análisis y preparación de los Programas de Capacitación y Perfeccionamiento de los involucrados y revisión de las estadísticas de los estudios en curso y ejecutados en los sitios en el período. Finalmente se elaboraron las Listas de Chequeo para acreditar y estructuró, organizó y documentó el Sistema de Acreditación a Sitios de Investigación para Ensayos Clínicos ajustado a las condiciones de Cuba.*

*Palabras claves:* BUENAS PRACTICAS CLINICAS, ACREDITACION, SITIOS DE INVESTIGACION, ENSAYOS CLINICOS.

Dentro del proceso de investigación-desarrollo de un producto, uno de los mayores problemas que enfrenta la industria biofarmacéutica después de ejecutada la etapa de investigación y obtención, es el período de la evaluación clínica. Los recursos, el esfuerzo, el costo y el sistema organizativo y logístico que lleva implícita, es mayor que cualquiera de las restantes etapas de desarrollo del producto, previo a su registro y comercialización. El Centro para el Control Estatal de la Calidad de

los Medicamentos (CECMED) como Autoridad Reguladora del país, tiene entre sus 6 funciones básicas, la autorización y modificación de los ensayos clínicos<sup>1</sup>, con el fin de garantizar la protección, beneficios, derechos y seguridad de los individuos (sanos y enfermos) involucrados en la investigación clínica, así como, un diseño, conducción y análisis acorde a los principios científicos establecidos para cumplir con los objetivos propuestos en cada estudio.

El desarrollo acelerado de la industria biofarmacéutica, ha traído consigo el incremento de los estudios clínicos y con esto la implantación y el progreso de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC)<sup>2</sup> en los diferentes sitios de investigación. Lo planteado obliga a valorar y analizar la necesidad acerca del conocimiento, control y la elevación de los niveles de exigencia de modo directo y estable sobre la garantía de la calidad y el cumplimiento de las BPC en los sitios de investigación donde se realizan ensayos clínicos, tanto en la etapa de planificación como en la de ejecución. Un modo de evaluar y calificar este cumplimiento, entre otros aspectos, es mediante la acreditación de los sitios de investigación y dar de esta manera la confiabilidad y credibilidad a los resultados que se obtienen en los ensayos que en ellos se realicen.

Establecer este proceso se concibe como un Sistema que consta de varias etapas y actividades que deben acoplar directamente con los Programas Nacionales del Sistema de Salud cubano y para esto se cuenta además

con la participación del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Este Sistema permitirá en un contexto oficial, analizar, por un lado, las condiciones físicas, estructurales y organizativas en las instituciones, la preparación y adiestramiento del personal especializado, técnico y administrativo involucrado y por el otro, brindar a estas instituciones la información básica sobre los aspectos que serán requeridos para la evaluación posterior, preparar la documentación para realizar dicha evaluación y planificar una programación que permita que se realice dicha acreditación de forma escalonada y sistemática.

El objetivo fundamental de esta investigación fue diseñar un Sistema de Acreditación de Sitios de Investigación para Ensayos Clínicos ajustado a las condiciones de Cuba.

## Métodos

Se tomaron en cuenta los resultados del trabajo realizado, la experiencia acumulada y el desempeño del CECMED y el CENCEC en la autorización, modificación y coordinación de ensayos clínicos, durante los últimos 7 años.

Se revisó en la literatura disponible las normativas, lineamientos, guías y regulaciones relacionadas con ensayos clínicos<sup>1-5</sup>, las BPC<sup>2</sup> y los procesos de acreditación en el ámbito internacional y nacional para conceptualizar y ubicar la temática en Cuba.

El trabajo se realizó en 3 etapas: En la primera, se realizaron las tareas que se describen:

*Análisis cualitativo y cuantitativo de los ensayos clínicos autorizados por el CECMED y los coordinados por el CENCEC en el período 1995-2002.*

Para realizar este análisis, se revisaron los siguientes aspectos:

- Estado actual del ensayo: en curso o terminado.
- Sitio de investigación: facultades ( desglose de instituciones), centro productor y otros.
- No. de ensayos clínicos realizados por institución y por facultad
- Participación de investigadores según la especialidad (clínicos, quirúrgicos, de medios diagnósticos, licenciados y técnicos), facultad

e institución.

*Elaboración del Documento Base para la auto preparación de los participantes.*

Se identificaron los aspectos e indicadores a tener en cuenta en los diferentes servicios involucrados en la actividad. Estos servicios fueron: laboratorio clínico y de microbiología, farmacia, admisión, archivo y estadística, de hospitalización o consulta, (sitio clínico), imagenología, anatomía patológica y comités de ética para la evaluación de los proyectos de Investigación.

**En la segunda etapa, las tareas requeridas fueron:**

*Análisis de la preparación de los investigadores clínicos y no clínicos.* Se analizó la preparación de los investigadores en las diferentes instituciones que planifican y ejecutan ensayos clínicos en Ciudad de La Habana y se revisaron los programas de capacitación y perfeccionamiento en materia de ensayos clínicos y BPC, (aproximadamente un año).

*Elaboración del Programa del Curso Básico de Ensayos Clínicos para investigadores clínicos.*

Y por último en la tercera etapa: las tareas incluyeron:

*Elaboración de las Listas de Chequeo a servicios hospitalarios o asistenciales.* Permitirán evaluar las condiciones de los servicios para su acreditación por el CECMED, Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos (ARM).

*Elaboración de un programa para la acreditación de servicios hospitalarios o asistenciales.*

Este programa se aplicará por etapas atendiendo a la experiencia, número de estudios realizados y en curso, y el cumplimiento del programa de capacitación. Aparecerá en el mismo la fecha probable de la acreditación y las observaciones al respecto.

Las últimas 4 tareas ( de la segunda y tercera etapa) se integran armónicamente para conformar el Sistema de Acreditación a Sitios de Investigación para Ensayos Clínicos.

La información recopilada y revisada se ordenó, tabuló y estructuró para su mejor análisis y comprensión.

## Resultados y Discusión

La concepción y materialización tema de Acreditación, tiene sus antecedentes en los resultados obtenidos en el Programa Nacional de Auditorías, las inspecciones recibidas de la OMS en el proceso de aceptabilidad de la vacuna de la hepatitis B, y en el cúmulo de logros y deficiencias que han existido en la actividad reguladora de los ensayos clínicos en el transcurso de los últimos 10 años. Por su importancia y magnitud, este Sistema está incorporado desde el año 2001 al plan de desarrollo institucional del CECMED.

Se presentan los resultados por cada una de las tareas realizadas en las diferentes etapas de trabajo.

*Elaboración del Documento Base para la auto preparación de los participantes.* Este documento fue elaborado en su 1ra versión en septiembre del 2002 y ha sido circulado y revisado por el CECMED y el CENCEC en 2 periodos, en busca de su perfeccionamiento y adecuación al nivel de exigencias de las BPC<sup>1-5</sup> en el país. Se analizaron los aspectos generales para la acreditación hospitalaria<sup>1,2,10-12</sup>, con énfasis particular en los servicios que se incorporan armónicamente en una institución para la realización de ensayos clínicos. El contenido del Documento Base para la acreditación de servicios hospitalarios o asistenciales, abarcó:

- Introducción.
- Fundamentación de la acreditación en los servicios hospitalarios para la realización de ensayos clínicos.
  - Características generales de la institución.
  - Listas de chequeo para la evaluación de los diferentes servicios.
  - Indicadores que miden la capacidad de respuesta y eficiencia en el servicio.
  - Referencias bibliográficas.

*Análisis cualitativo y cuantitativo de los ensayos clínicos autorizados por el CECMED y coordinados por el CENCEC en el período 1995-2002.* Se trabajó en el análisis y revisión de la información existente en ambos Centros sobre los ensayos clínicos de los diferentes centros

productores e instituciones del Sistema Nacional de Salud vinculados a esta actividad. Para esto se confeccionaron tablas resúmenes de los estudios evaluados y aprobados en el CECMED, ya fueran de medicamentos, biológicos o productos naturales, con énfasis en los biológicos que se presentaron en mayor número y tienen una mayor representación en la industria biofarmacéutica. Los resultados se presentaron en las tablas que aparecen a continuación y que se explican por sí solas.

Los datos numéricos que se observan en la tabla 1 justifican abiertamente este sistema de acreditación, si se tiene en consideración que sólo en productos biológicos, medicamentos y productos naturales se han autorizado y modificado un total de 212 ensayos hasta el 2002 lo que se incrementa considerablemente cuando se contabilizan los ensayos clínicos con los productos que se evalúan como dispositivos, equipos médicos, y otros, que no se controlan por el CECMED, pero si realizan su evaluación en estos sitios de investigación.

Por la importancia, la magnitud y el empuje de los ensayos clínicos con productos biológicos, se ha individualizado su comportamiento como se muestra en las tablas 2 y 3, del mismo modo se ha hecho énfasis en los datos estadísticos de los últimos 3 años con la inclusión de la información hasta mayo del 2003.

En la tabla 4 se muestran las instituciones que actualmente participan en la realización de ensayos clínicos.

*Análisis de la preparación de los investigadores clínicos y no clínicos.* Implicó el análisis exhaustivo y la revisión de toda la información descrita, lo que permitió la elaboración del Programa de Capacitación y Perfeccionamiento en BPC, que incluyó de manera detallada toda la planificación y descripción de las actividades de capacitación (cursos, seminarios, conferencias, talleres, diplomados y maestrías).

Se organizó el curso básico de ensayos clínicos para investigadores clínicos. La planificación docente de dicho curso se realizó por días, temas y horario, se elaboró el programa analítico con los profesores y un

documento contentivo de los componentes organizativos y metodológicos. Se decidió la fecha y lugar de la realización, el claustro de profesores y su organización, el personal a capacitar, la organización de las áreas que recibirán la capacitación y el programa del curso.

Se inició, también, y como parte del programa de capacitación y perfeccionamiento, el curso a directivos de las instituciones que participan en ensayos clínicos.

*Elaboración de las Listas de Chequeo a servicios hospitalarios o asistenciales.* Para elaborarlas, se consideraron los siguientes elementos del sistema: Documento Base, Programa de Capacitación y Perfeccionamiento en BPC y servicios a acreditar por institución. Estas Listas de Chequeo recogen las características generales de la institución y los aspectos relacionados con las características específicas de cada servicio: personal, documentación que avala la calidad del servicio, especificaciones del servicio, certificaciones de calidad, certificaciones de buenas prácticas, condiciones físicas de las áreas, registros y procedimientos; elementos que avalan la adherencia al protocolo y cumplimiento de BPC, evaluación del Documento Base y otros aspectos.

Estas listas de chequeo se aplican en la evaluación de los resultados que conjuntamente con el cumplimiento de los indicadores establecidos en el documento base, los resultados obtenidos en auditorías realizadas a ensayos clínicos y la experiencia en los diferentes servicios y unidades, permitirán emitir los juicios finales para otorgar la Acreditación a los sitios de investigación.

*Elaboración de un Programa para la Acreditación de los servicios hospitalarios o asistenciales.* Se elaboró un Programa de Acreditación por etapas. Se identificó que el inicio del programa dependerá de varios factores y actividades que se resumen en:

- Cumplimiento del programa de capacitación y perfeccionamiento en BPC al personal involucrado en la planificación, ejecución y conducción de ensayos clínicos.
- Cumplimiento de la auto evaluación de los

servicios en hospitales e institutos en los que se ejecutan ensayos clínicos u otras entidades afines.

- Disposición y solicitud de las diferentes entidades a acreditar.

Para elaborar este programa fue preciso tener en consideración en las diferentes instituciones, la experiencia, los ensayos en curso en la actualidad, el tipo de productos evaluados (biológicos, medicamentos, productos naturales, biomateriales, dispositivos, equipos médicos), la fase y tipo de estudios que realizan, el grado de cumplimiento de BPC (inspecciones/ auditorías), el cumplimiento del programa de capacitación y perfeccionamiento en materia de BPC y la solicitud expresa para iniciar el proceso.

Se propuso iniciar el proceso de acreditación en 2 etapas, en la primera se incluyeron a las unidades y servicios de mayor experiencia y condiciones (Cuadros 1 y 2).

Con el cumplimiento de este programa de acreditación se dió inicio a una etapa superior en la calidad y rigor científico de la investigaciones clínicas en Cuba, será un apoyo y confianza incalculable para garantizar la seguridad y bienestar de los individuos que se involucran en los estudios y una certeza de que los resultados de los ensayos llevan implícito el cumplimiento de las BPC, y el reconocimiento de las autoridades reguladoras internacionales.

Finalmente se puede concluir que existe experiencia acumulada en las diferentes instituciones vinculadas a la planificación y ejecución, evaluación y autorización de ensayos clínicos como son: hospitales, institutos, centros productores, centros coordinadores y ARM, en el país, para implementar un Sistema de Acreditación a Sitios de Investigación para Ensayos Clínicos (en lo adelante, Sistema de Acreditación). Se estructuró y elaboró un Sistema de Acreditación que se articula armónicamente con sus 4 partes integrantes, a saber: Documento Base de auto preparación, Programa de Capacitación y Perfeccionamiento en BPC, Listas de Chequeo a servicios hospitalarios o asistenciales y Programa para la Acreditación de Servicios

Hospitalarios o Asistenciales. Se dió inicio al Programa de Capacitación y Perfeccionamiento con el curso a directivos de instituciones que realizan ensayos clínicos. El diseño teórico de este sistema se encuentra terminado y está en fase de implementación. Su buen desarrollo dependerá, en parte, del cronograma que se establezca y del cumplimiento de las diferentes partes que conforman el Sistema de Acreditación, por las diferentes instituciones. Se recomienda trabajar intensamente de conjunto con el CENCEC y la Dirección de Ciencia y Técnica del MINSAP, para dar cumplimiento a la implementación escalonada y sistemática del Sistema de Acreditación de Sitios de Investigación.

### Referencias Bibliográficas

1. Orta SD, Sánchez CA, Pérez RO, Sánchez R. Regulación No. 21-2000. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. CECMED; 2000.
2. CECMED (Cuba). Resolución Ministerial 165/2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: CECMED; 2000.
3. Orta SD, Ortega G. Regulación No. 26-2000. Requerimientos para Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes. La Habana, Cuba.: CECMED; 2000.
4. Orta SD, Sánchez CA, Cartaya J, Sánchez R. Regulación No. 27-2000. Requerimientos para Ensayos Clínicos Fase I y II con productos en investigación destinados al tratamiento de cáncer y SIDA. La Habana, Cuba: CECMED; 2000.
5. Orta SD, Sánchez CA, González C. Regulación. No. 18-99. Requerimientos para los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. La Habana, Cuba.: CECMED; 1999.
6. EMEA. European Commission. CPMP. Committee for Proprietary Medicinal Products. Biostatistical methodology in clinical trials in applications for marketing authorizations for medicinal products. London, England: EMEA; 1995.
7. ICH. International Conference Harmonization. Statistical Principles for Clinical Trials. London, England: ICH; 2000.
8. World Health Organization. Review of existing documents on planning, performance and assesment of clinical studies on vaccines. Geneva, Switzerland: WHO; 1999.
9. World Health Organization. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to Multisource (Generic) Products. A Manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series, No. 5. W H O / D M P / R G S / 9 8 . 5 . Geneva , Switzerland: WHO; 1999.
10. Organización Mundial de la Salud. Manual de Organización y Procedimientos Hospitalarios, Organización Panamericana de la Salud. Ginebra, Suiza: OMS; 1999.
11. MINSAP (Cuba). Manual de Acreditación de Hospitales Polivalentes de la República de Cuba, Comisión Nacional. La Habana: MINSAP; 1995.
12. MINSAP (Cuba). Instrucción VADI No.4. La Habana: MINSAP; 2000.

**Recibido:** 15 de agosto de 2003

**Aprobado:** 30 de octubre de 2003

## TABLAS

**Tabla 1.** Ensayos clínicos evaluados, autorizados y modificados

TIPO DE PRODUCTO	TRAMITES				TOTAL
	AEC		MOD AEC		
	Hasta el 2000	2001 - 2002	Hasta el 2000	2001 - 2002	
BIOLOGICOS	73	37	34	14	158
MEDICAMENTOS	20	7	2	5	34
PROD. NATURALES	12	5	2	1	20
TOTAL	105	49	38	20	212

**Leyenda.**

**AEC:** Autorización de Inicio de Ensayo Clínico.

**MOD AEC:** Modificación de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos.

**Tabla 2.** Trámites de ensayos clínicos con productos biológicos

AÑOS	TRAMITES							
	AEC		MOD AEC		CD		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
2001	16	38,0	3	16,6	34	73,9	53	50,0
2002	21	50,0	11	61,1	10	21,7	42	39,6
2003*	5	12,0	4	22,3	2	4,4	11	10,4
TOTAL	42	39,6	18	16,9	46	43,4	106	100

**Leyenda.**

**AEC:** Autorización de Inicio de Ensayo Clínico.

**CD:** Completamiento de Documentación.

**MOD AEC:** Modificación de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos. \* Incluye hasta mayo 2003.

## TABLAS

**Tabla 3.** Trámites de ensayos clínicos con vacunas.

AÑOS	TRAMITES							
	AEC		MOD AEC		CD		TOTAL	
	Total	Vacunas	Total	Vacunas	Total	Vacunas	Total	Vacunas
2001	16	4	3	1	34	6	53	11
2002	21	6	11	3	10	3	42	12
2003*	5	0	4	1	2	1	11	2
<b>TOTAL</b>	<b>42</b>	<b>10</b>	<b>18</b>	<b>5</b>	<b>46</b>	<b>10</b>	<b>106</b>	<b>25</b>

**Leyenda.**

**AEC:** Autorización de Inicio de Ensayo Clínico.

**CD:** Completamiento de Documentación.

**MOD AEC:** Modificación de Autorización.

de Inicio de Ensayos Clínicos. \* Incluye hasta mayo 2003.

**Tabla 4.** Trámites de ensayos clínicos por institución solicitante.

INSTITUCIONES	AÑOS				
	2001	2002	2003	TOTAL	
				No.	%
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología	4	16	1	21	35,0
Centro de Inmunología Molecular	10	14	4	28	46,7
Instituto de Vacunas FINLAY	2	0	1	3	5,0
Centro Nacional de Biopreparados	1	0	3	4	6,7
Empresa de Hemoderivados "Adalberto Pessant"	1	1	0	2	3,3
MINSAP	1	1	0	2	3,3
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>	<b>32</b>	<b>9</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

**Leyenda.**

**AEC:** Autorización de Inicio de Ensayo Clínico.

**CD:** Completamiento de Documentación.

**MOD AEC:** Modificación de Autorización.

de Inicio de Ensayos Clínicos.

## CUADROS

**Cuadro 1.** *Instituciones propuestas a acreditar en la primera etapa*

Institución	Experiencia Ensayos Clínicos*	Fecha probable	Observaciones
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología	15 (5)	Por calendario y Solicitud	
Hosp. Hermanos Amejeiras	30 (15)	Por calendario y Solicitud	
Instituto de Vacunas FINLAY	30 (11)	Por calendario y Solicitud	
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas	18 (8)	Por calendario y Solicitud	
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"	20	Por calendario y Solicitud	

**Leyenda.**

( ) No. De ensayos clínicos en curso coordinados por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

- Incluye los ensayos en curso y los terminados.

**Cuadro 2.** *Instituciones propuestas acreditar en la segunda etapa.*

Institución	Experiencia Ensayos Clínicos	Fecha probable	Observ.
Hosp. Luis Díaz Soto	23(10)	Por calendario y Solicitud	
Hosp. Salvador Allende	23 (15)	Por calendario y Solicitud	
Hosp. Miguel Enriquez	18 (9)	Por calendario y Solicitud	
Hosp. Joaquín Albarrán	18 (9)	Por calendario y Solicitud	
Hosp. Celestino Hernández (Villa Clara)	11 (2)	Por calendario y Solicitud	

**Leyenda.**

( ) No. De ensayos clínicos en curso coordinados por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

- Incluye los ensayos en curso y los terminados.

# PROCEDIMIENTO PARA LA EVALUACION Y CONTROL DE LA AUTORIZACIÓN DE IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL

Lic. Lisette Pérez Ojeda,<sup>1</sup> Lic. Rodrigo Pérez Massip<sup>1</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>

## Resumen

*Se destaca la importancia del control de las importaciones de las materias primas y medicamentos de origen animal o con componentes de este origen para la vigilancia sanitaria y la protección de la salud para minimizar los riesgos de contagio de enfermedades al humano a través de productos medicamentosos. Se analizaron los resultados de las evaluaciones de las solicitudes de autorización de importación de los productos antes mencionados después de 2 años de trabajo, período que lleva establecido el control a estos productos. Se destaca las diferencias en la calidad de la información de las solicitudes en virtud del establecimiento escalonado de las regulaciones. Se analizan además las causas de rechazo y la influencia sobre éstas de la divulgación de la información a los importadores. Se exponen los criterios de éstos últimos en cuanto a la utilidad, alcance y dificultades del sistema.*

*Palabras claves:* ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA (EEB), NUEVA VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELD-JAKOB (VEEJ)

Las enfermedades humanas causadas por priones son muy poco frecuentes en la práctica clínica habitual, sin embargo desde el punto de vista de la salud pública adquieren una importancia especial por su posible transmisión de unos individuos a otros. Esta importancia se ha visto reforzada, sin lugar a dudas, por la aparición en 1996 en el Reino Unido de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (VEEJ) y su relación demostrada con la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB).<sup>1,2</sup> A finales del año 2000 y principios de 2001 se observó un aumento de la EEB en rebaños de varios países de Europa aparejado al reporte de nuevos casos de la VEEJ por los sistemas de vigilancia, hecho que provocó que las autoridades sanitarias tomaran medidas encaminadas a prevenir la entrada y propagación de esta enfermedad en sus respectivos países. Entre estas medidas se encuentran las relacionadas con la producción e importación de materias primas, medicamentos y cosméticos que contienen

componentes de origen animal rumiante y que pueden constituir, en mayor o menor grado, un riesgo de transmisión de estas enfermedades al humano.

Antes del año 2001, el control sanitario de todos los productos de origen animal que entraban a Cuba era efectuado por el Instituto de Medicina Veterinaria (IMV), independientemente del destino final de los mismos. A partir de mayo de 2001, mediante la Resolución Conjunta MINAGRIC-MINSAP se delimitaron las responsabilidades de las autoridades sanitarias y pasó el control de las importaciones de materias primas y medicamentos, cosméticos, artículos de uso personal o doméstico que contienen componentes de origen animal destinados al uso humano al Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública (BPS).

A partir de entonces, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) comenzó a efectuar el control de la entrada al país de las materias primas y medicamentos antes mencionados, actividad que se vio reforzada al aprobarse por Resolución Ministerial No. 9 de fecha 20 de febrero de 2002 el Reglamento para el Control de Importaciones de Materias Primas, Medicamentos de Uso Humano, Diagnosticadores, Cosméticos y Artículos de Uso Personal o Doméstico de Origen Animal o que Contengan Componentes de este Origen en lo adelante, el Reglamento) emitido por el BPS.<sup>3</sup>

Para ejecutar esta actividad se creó un grupo de trabajo compuesto por 4 especialistas de cada una de las diferentes áreas del CECMED: Secretaría, Biológicos, Medicamentos y la Dirección, encargados de la elaboración de la documentación técnica y la evaluación de las solicitudes de autorización de importación. Esta documentación sirvió de base para la paulatina

implementación del sistema que incluye entre sus etapas la divulgación de las regulaciones a través del boletín *Ámbito Regulator*, órgano oficial del CECMED.

En este trabajo se presentan los resultados de la implementación y aplicación por parte del CECMED del Reglamento.

Los resultados de las evaluaciones de las solicitudes de autorización de importaciones durante el período comprendido entre mayo del 2001 hasta mayo del 2003 así como la identificación y discusión de los aspectos críticos en la ejecución de este control.

### Métodos

Para la elaboración de los documentos contentivos de los procedimientos de control de las importaciones de productos de riesgo se tomó como base fundamental el Reglamento emitido por el BPS, así como la metodología establecida por el departamento de Aseguramiento de Calidad del CECMED

Se realizó el análisis y procesamiento de los datos registrados de las solicitudes de autorización de importación de productos de origen animal presentadas al CECMED durante el período mayo del 2001 hasta mayo del 2003.

Se aplicó una encuesta a los regulados (importadores y Aduana General de la República) para conocer el estado de opinión sobre el funcionamiento de estos procedimientos de control.

### Resultados y discusión

Se elaboró la metodología para la evaluación de las solicitudes de autorización de importación de materias primas, medicamentos y diagnosticadores de origen animal o que contengan componentes de este origen (PNO 14.004) con sus correspondientes registros e instructivos que permitió la evaluación de la solicitudes de autorización de importación.

*Se emitieron además las correspondientes circulares:*

**Circulares 1/2002, 5/2002, 4/2003.** Relación de países con casos de Encefalopatía Espongiforme Bovina declarados.<sup>4,5,6</sup>

**Circular 2 /2002.** Relación de tejidos y fluidos animales ruminantes clasificados de acuerdo a

su grado de infectividad.

**Circular 3 /2002.** Prohibición de la importación de muestras médicas gratuitas de medicamentos que contengan productos con riesgo de transmitir Encefalopatía Espongiforme Bovina.<sup>8</sup>

**Circular 4/2002.** Listado de productos con riesgo de transmitir Encefalopatía Espongiforme Bovina.<sup>9</sup>

**Circular 6/2002.** Relación de productos de riesgo que requieren para su importación autorización del CECMED y el IMV.<sup>10</sup>

En relación al listado de países con casos de EEB considerados como de riesgo se han emitido 3 circulares que actualizan el mismo según lo establecido por la Oficina Internacional de Epizootias (OIE), cada una de las cuales deroga la anterior.

Como parte de la política de implementación de este control de importaciones, además de la distribución de las copias oficiales se divulgaron todas las regulaciones antes mencionadas a través del boletín *Ámbito Regulator*, órgano de divulgación oficial del CECMED, al cual están suscriptos importadores, comercializadores y personal de la industria y centros del Polo Científico esto, junto a la labor desarrollada por los especialistas ha facilitado el completamiento de la información por parte de los solicitantes y ha repercutido en la calidad y eficiencia del trabajo. Las evaluaciones realizadas en este período, se muestran en la tabla 1.

Se observa un incremento del número de solicitudes, particularmente después de aprobado y divulgado la metodología para la evaluación de las solicitudes de importación y sus correspondientes circulares. En relación al mismo período (enero-mayo) del año 2002 hubo un incremento en la cantidad de solicitudes presentadas en el año 2003, 4 y 17 respectivamente.

Se observa un mayor número de rechazos en el año 2002 en relación al 2001, que se corresponde con el total de solicitudes presentadas y es importante que durante el presente año no ha existido ningún rechazo en las evaluaciones. Es válido aclarar que se refiere a la evaluación final de las solicitudes por los especialistas, pues durante la presentación del trámite en el departamento

de Secretaría sufren una evaluación de Recepción donde pueden ser rechazadas y en este caso no pasan a la evaluación final.

Al analizar este comportamiento se identificó como debilidad del sistema que no existe en Secretaría un registro que recoja los rechazos en las Evaluaciones de Recepción por lo cual no se cuenta en este momento con el dato de las solicitudes presentadas que han sido rechazadas en recepción, aunque se conoce que estos se deben a la presentación de documentación incompleta, especialmente el Certificado de Origen.

Las causas de rechazo de las solicitudes, una vez en evaluación, estuvieron dadas en 4 ocasiones por la carencia del Certificado de Origen emitido por la autoridad Veterinaria Oficial de cada país como exige el Reglamento, dificultad que se da fundamentalmente con los productos de origen norteamericano que se comercializan a través de terceros quienes, en muchos casos alegan que no pueden obtener estos certificados para exportar a Cuba. A pesar de esto en la mayoría de los casos al rechazarse la solicitud han logrado obtenerlos, pues los fabricantes deben poseerlos para poder vender sus productos.

Una solicitud rechazada en el año 2002 fue por tratarse de un producto 100 % de origen bovino y de uso endovenoso en pediatría, por tanto, un producto de alto riesgo.

A partir del análisis de los rechazos se estableció una mayor interrelación entre los evaluadores y el departamento de Secretaría, pues con una adecuada evaluación de recepción y con una mayor información al cliente ninguna solicitud debe llegar al evaluador sin alguno de los certificados correspondientes, esta relación incluyó en muchos casos la consulta directa entre el especialista que realiza las evaluaciones. El resultado positivo de este intercambio puede comprobarse ya que en el año 2003 no se ha rechazado ninguna de las solicitudes evaluadas.

Las tablas 2 y 3 muestran la cantidad de productos solicitados y el comportamiento de las solicitudes en relación a los tipos de productos respectivamente. Es importante destacar que, según establece el Reglamento en una misma solicitud pueden incluirse varios

productos siempre que sean del mismo tipo y pertenezcan al mismo embarque.

Los resultados muestran que la mayoría de las solicitudes presentadas correspondieron a productos biológicos, 65,5 % y el 24,1 % a otras materias primas. Se incluyó dentro de esta categoría aquellas que se utilizan en los procesos de producción de medicamentos de uso humano, fundamentalmente biológicos y biotecnológicos, diagnosticadores y medios de cultivo, mientras que los medicamentos (productos terminados) representaron el 10,3 % de los productos solicitados.

En cuanto al origen de las solicitudes, el 94,3 % correspondieron a los importadores y el 5,6 % a representantes de firmas comercializadoras de medicamentos.

La encuesta aplicada a los regulados para conocer el estado de opinión sobre el funcionamiento de este sistema de control fue respondida por los 2 principales importadores (FARMACUBA y MEDICUBA), no se tiene aún la respuesta de la Aduana General de la República, que hace cumplir este reglamento en frontera. En los 2 casos antes mencionados existió coincidencia en cuanto a que consideraron el reglamento útil y efectivo para dar respuesta a la situación sanitaria y prevenir el contagio al humano a través de los productos sometidos a control.

El principal problema estuvo en la dificultad de obtener los Certificados de Origen para productos norteamericanos cuando se trata de un exportador intermediario. Por otra parte los importadores consideraron engorroso la existencia de productos que requieren de 2 autorizaciones (CECMED/IMV), pues se les hace más difícil el trámite para su extracción de frontera. En ambos casos plantearon se valore la posibilidad de unificar el trámite.

Al respecto se considera que a pesar de que en el cuerpo de la Circular (5/2002) que establece los productos con doble autorización de transmisión de enfermedades al humano, se explica que existen productos que además de constituir un riesgo para la salud humana también pueden transmitir otro tipo de enfermedades a los animales y es por ello que se ejerce control por ambas instituciones; esto debe ser tomado en cuenta por las 2

instituciones reguladoras.

Se puede concluir que se implementó y se encuentra en funcionamiento un Sistema para Control de Importaciones de Productos de Origen Animal o que Contienen Componentes de este Origen que permite minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades animales al humano a través de productos medicamentosos. Se elaboraron los procedimientos y normativas necesarias para el funcionamiento de este Sistema. Desde mayo del año 2001 en el CECMED se han procesado un total de 53 solicitudes de autorización de importación y se observó un aumento en el completamiento de las mismas y una disminución de los rechazos a partir del fortalecimiento y divulgación de las regulaciones. Se identificó como principal causa de rechazo la carencia de Certificado de Origen de las Autoridades Veterinarias Oficiales. Se identificaron como puntos críticos el registro de los rechazos de las solicitudes en la Evaluación de Recepción y dificultades con los productos que requieren de doble autorización para su entrada al país.

Se recomienda establecer un registro de rechazos de las solicitudes de autorización de Importación en la Evaluación de Recepción. Considerar conjuntamente con el Instituto de Medicina Veterinaria la sugerencia de los importadores referente a la unificación de los trámites para productos de riesgo que requieren doble autorización. Utilizar la experiencia obtenida durante estos 2 años de control en el establecimiento del Sistema de Control de Importaciones de Medicamentos y Materias Primas en elaboración en el CECMED.

## Referencias Bibliográficas

1. Importancia para la Salud Pública de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. El "mal de las vacas locas". Boletín epidemiológico. OPS. Vol. 22. No. 1, Marzo del 2001. Disponible en: URL: [http://www.paho.org/Spanish/Sabe\\_v22nl-vacaloca.htm](http://www.paho.org/Spanish/Sabe_v22nl-vacaloca.htm).
2. Centro Nacional de Epidemiología. ISC III. Madrid. Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Aspectos Generales. Febrero 2001. Disponible en URL.

[http://europa.eu.int/dgs/health\\_consumer/librariy/press](http://europa.eu.int/dgs/health_consumer/librariy/press)

3. BPS (Cuba). Reglamento para el control de importaciones de materias primas, medicamentos de uso humano, diagnosticadores, cosméticos y artículos de uso personal o doméstico de origen animal o que contengan componentes de este origen. La Habana: BPS; 2002.
4. BPS (Cuba). Circular 1/2002. Relación de países con casos de Encefalopatía Espongiforme Bovina declarados. La Habana: BPS; 2002.
5. BPS (Cuba). Circular 5/2002. Actualización de la relación de países con casos de Encefalopatía Espongiforme Bovina declarados. La Habana: BPS; 2002.
6. BPS (Cuba). Circular 4/2003. Actualización de la relación de países con casos de Encefalopatía Espongiforme Bovina declarados. La Habana: BPS; 2002.
7. BPS (Cuba). Circular 2/2002. Clasificación de tejidos y fluidos animales rumiantes clasificados de acuerdo a su grado de infectividad. La Habana: BPS; 2002.
8. BPS (Cuba). Circular 3/2002. Prohibición de la importación de muestras médicas gratuitas de medicamentos que contengan productos con riesgo de transmitir Encefalopatía Espongiforme Bovina. La Habana: BPS; 2002.
9. BPS (Cuba). Circular 4/2002. Listado de productos con riesgo de transmitir Encefalopatía Espongiforme Bovina. La Habana: BPS; 2002.
10. BPS (Cuba). Circular 6/2002. Relación de productos de riesgo que requieren para su importación autorización del CECMED y el IMV. La Habana: BPS; 2002.

Recibido: 15 de septiembre de 2003

Aprobado: 30 de octubre de 2003

## TABLAS

**Tabla 1.** Solicitudes de autorización de importación de productos de origen animal (mayo)

	Año 2001 <sup>(1)</sup>	Año 2002 <sup>(1)</sup>	Año 2002 <sup>(2)</sup>	Año 2003	Total
Solicitudes Presentadas:	9	2	25	17	53
Solicitudes Aprobadas	8	2	21	17	48
Solicitudes Rechazadas	1	-	4	-	5

(1) Procesada aplicando de la Resolución Ministerial No. 2/2001

(2) Procesada aplicando el Reglamento

**Tabla 2.** Total de productos solicitados por año

Año	No. de Solicitudes	No. De productos
2001	9	9
2002	27	32
2003	17	17
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>58</b>

**Tabla 3.** Solicitudes de autorización de importaciones por año y tipo de producto

Año	Biológicos	Medicamentos (productos terminados)	Materias Primas	Otros	Aprobados	Rechazados
2001	5	4	-	-	8	1
2002	20	1	11	-	28	4
2003	13	1	3	-	17	-
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>6</b>	<b>14</b>		<b>53</b>	<b>5</b>
<b>Totales en %</b>	<b>65,5</b>	<b>10,3</b>	<b>24,1</b>		<b>91,4</b>	<b>8,6</b>

## VALORACIÓN DEL ÍNDICE DE REALIZACIÓN DE NECROPSIAS EN LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Dra. Loida Oruña Sánchez,<sup>1</sup> Dra. Magnolia Lescay Rizo,<sup>1</sup> Dr Jesús Saíz Sánchez,<sup>1</sup>  
Dra Giset Jiménez López,<sup>2</sup> Dra. Blanca González Delgado,<sup>2</sup> Téc. Jenny Avila Pérez<sup>2</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos <sup>1</sup>  
Unidad Nacional Coordinadora para la Farmacovigilancia <sup>2</sup>

### Resumen

*El trabajo cooperado de la Autoridad Reguladora Nacional con la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia posibilita el seguimiento de las reacciones adversas mortales a medicamentos. En un grupo de fallecidos notificados por esta causa se efectuó un análisis retrospectivo del índice de realización de necropsias para valorar la relación entre el diagnóstico clínico y los hallazgos anatomopatológicos, conocer el estado de este índice por provincias y los grupos de edades más afectados. Desde el año 2000 a agosto de 2003 existió un incremento en el índice de realización de necropsias lo que mejoró la calidad de los reportes recibidos. De esta forma la necropsia constituye una herramienta muy útil para evaluar confiabilidad y seguridad en el diagnóstico pre-mortem. Se sugiere incluir en la comisión de discusión de casos fallecidos por reacciones adversas a medicamentos un patólogo y notificar éstas necropsias al Programa Nacional de Autopsias.*

**Palabras claves:** REACCIONES ADVERSAS, MEDICAMENTOS, NECROPSIAS, EDAD, CALIDAD DIAGNÓSTICA

Una de las 6 funciones básicas que posee una Autoridad Reguladora Nacional es la farmacovigilancia, actividad que sigue el comportamiento de los fármacos durante la pos comercialización.<sup>1</sup>

Dada la importancia que tiene esta actividad tanto para los medicamentos y productos de origen biológico, en el segundo semestre del 1999 se crea la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia (UNCFv) a donde se deben notificar todas las reacciones adversas de medicamentos (RAM), entendiéndose por esto cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el

tratamiento de enfermedades o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas<sup>2</sup>.

La literatura internacional publica diferentes clasificaciones para las RAM, pero según la severidad de la reacción puede ir desde leve hasta mortal<sup>2</sup>.

Por otra parte, el Buró Regulatorio para la Protección de la Salud (BPS) del MINSAP tiene la misión de garantizar, entre otras funciones, la vigilancia sanitaria y la protección de la salud de la población para disponer de instituciones de salud de alta calidad, seguridad y eficacia y contribuir a lograr la excelencia en los mismos con la transparencia y la competencia que es necesaria. Otra de las funciones del BPS es fortalecer el arsenal de instrumentos que permitan realizar las actividades en la esfera de la vigilancia sanitaria de la forma más esclarecedora posible por la influencia que esto tiene en el resultado final y en la satisfacción de la población, cliente por excelencia de estos servicios.

Los especialistas de Anatomía Patológica, entre otros, trabajan por incrementar el índice de realización de necropsias ya que este indicador constituye una herramienta muy útil para medir la calidad del trabajo del médico clínico y paramédico al constatar la concordancia entre el diagnóstico clínico y el anatomopatológico con mayor precisión y confiabilidad<sup>3</sup>.

En el caso de las RAM mortales, se verifica la causa de muerte debido a un evento adverso a través de los hallazgos de necropsia que a su vez expresa si la conducta médica seguida con el paciente pre-mortem fue la correcta o no.

Se trata de hacer transparente el proceso de la calidad en la atención en los servicios de salud y contribuir a la disminución de las malas prácticas médicas en caso de que estas existiesen.<sup>3</sup>

El propósito de este trabajo fue valorar retrospectivamente el índice de realización de las necropsias en los RAM mortales notificados a la UNCFv a nivel nacional.

### **Métodos**

Se estudió la base de datos de los casos notificados como RAM mortales llegados a la UNCFv en los años 2002 y un primer corte hasta agosto de 2003. Se evaluaron las planillas de la discusión de los casos fallecidos, así como la composición del grupo multidisciplinario que participó en los mismos. Se utilizaron los informes finales de la UNCFv realizados en los años desde el 2000 hasta el 2002 y un corte realizado hasta agosto de 2003.

Se tuvo en cuenta entre otros aspectos analizados, el fármaco, la causalidad (relación de imputabilidad del desenlace fatal por RAM a un medicamento o fármaco sospechoso), la provincia, la edad y la realización o no de la necropsia donde se valoró la correspondencia entre los hallazgos anatomopatológico y el diagnóstico clínico de muerte debido a una RAM.

### **Resultados y Discusión**

En el año 2000 se notificaron 20 casos mortales por RAM donde la causalidad (elemento que se mueve entre lo definitivo, probable, posible, condicionado y no relacionado) mayor se comportó con 14 casos probables y en el año 2001, se notificaron 33 casos donde la causalidad fue de 28 casos probables; en ambos años la reacción predominante lo constituyó el shock anafiláctico por el grupo de los antimicrobianos.<sup>4,5</sup>

En estos primeros informes no se presentaron estudios de necropsias realizadas y el criterio de causalidad para las reacciones que predominaron fueron las Probables, ya que el criterio de reexposición presentado es muy fuerte, si bien esto es necesario para que una reacción adversa sea considerada con una

causalidad definitiva, entiéndase estas últimas las de menor reporte ya que en Cuba hay un bajo índice de reexposición. Las reacciones Posibles, son las que han tenido una causa o explicación alternativa, por lo que pone en duda la responsabilidad del fármaco sospechoso. Un menor número de reacciones condicionales y no relacionadas (se demuestra que la causa de muerte no esta vinculada al fármaco de que se sospechaba) refleja que la calidad del reporte es mejor.<sup>4</sup>

No obstante estos criterios están sustentados en bases clínicas y epidemiológicas, excepto los casos de reexposición con carácter definitivo (que se expresan claramente por sí solos) por lo que son conclusiones que a pesar de una buena práctica médica y un buen estudio del informe de discusión de fallecidos son elementos que se infieren y se basan en la evidencia médica para su decisión al carecer de exámenes comprobatorios como lo es el estudio post mortem de las lesiones multiorgánicas encontradas en los fallecidos y que corroboran la presencia de las RAM descritas.

En la tabla 1 se reflejan las provincias con mayor incidencia en la realización de las necropsias a las RAM mortales en estos años, como se observa existe un comportamiento similar para la Ciudad de La Habana y las provincias del interior del país, es de destacar como la capital al concluir el mes de agosto del 2003 se encontraba como líder de las provincias que no realizan las necropsias a los RAM.

A esto se agrega que los casos con necropsias realizadas cuentan nada más con los resultados macroscópicos ya que los informes de los resultados microscópicos o histopatológicos (su entrega demora por la realización de las técnicas) prácticamente nunca se remiten a la UNCFv por lo que todos los estudios y seguimiento son incompletos a pesar de que pueden tener un basamento científico más sólido.

El total de la composición por edades en las RAM reportados se muestran en la tabla 2, de ellos en el año 2002, 22 adultos y 10 niños comprendidos en esas categorías se dejaron de autopsiar y en el primer semestre del 2003, 22 adultos y 2 niños. Estos casos no tuvieron la

posibilidad de contar con un procedimiento valioso para determinar documentalmente la causa y los mecanismos del deceso, elementos que brinda la necropsia al comparar los hallazgos antemorten y postmortem.<sup>6</sup> Su utilidad ha sido reconocida desde la perspectiva de salud pública ya que ofrece estadísticas vitales y permite el control de calidad del proceso de los servicios en la atención médica<sup>7</sup>.

*Factores determinantes en que se produce el problema*

En Cuba el mejoramiento de la calidad en los servicios de atención médica en todos los grupos de edades es de vital importancia, pero cobra un peso capital las edades tempranas de la vida por lo que en ellas no debe dejar de realizarse las necropsias, ya que esto permitirá al pediatra y al neonatólogo demostrar la causa definitiva de muerte y alejar temores y dudas en la familia, al tratarse de una pérdida no esperada para los padres e irreparable a la que no se está acostumbrado pues la ley de la vida los prepara para que el deceso primero sea el de los padres y no a la inversa, por ende los sentimientos se confunden y mezclan con la culpabilidad probable de la atención médica.<sup>8,9</sup>

Por otra parte la realización de las necropsias tanto en estas edades neonatales e infantiles como en adultos permite llevar la estadística poblacional en el país sobre la identificación de las causas de muerte según grupo de edades con elementos confirmatorios.

Dada la importancia del esclarecimiento de estas muertes y la corroboración de su posible causa se hace necesario el incremento de la realización de las necropsias a fallecidos por RAM, para lograr un acercamiento a la disminución de los elementos causales como posibles o probables (que asumen elementos clínicos alternativos relacionados con el uso del fármaco sospechoso) y poder contar con una herramienta útil de comprobación.

Esto ayuda a los especialistas y técnicos a determinar la concordancia entre el diagnóstico clínico y el anatomopatológico con base en los resultados de necropsias, ya que a pesar del avance tecnológico en los procedimientos diagnósticos y la confianza en los mismos, puede suceder que el diagnóstico principal sea errado o limitado, por lo que dichos avances no

reducen el valor de la necropsia dirigida como un importante componente de seguridad de una buena práctica médica y también con el fin de documentar de manera más definitiva el diagnóstico final y el certificado de defunción.<sup>10,7</sup> Por otro lado, se conoce que los familiares de los fallecidos por RAM, en un elevado porcentaje brindan su consentimiento para la realización de las necropsias y en caso que así no fuera, queda por la sagacidad y ética médica el convencimiento de la importancia de la realización de este acto para la tranquilidad tanto del personal médico como para los dolientes de que el proceder médico fue el correcto y no deja espacio a dudas. Esto ayudaría a brindar una mejor información y tratamiento a los familiares sobre la probabilidad certera dentro de la cual transcurrió el fallecimiento de su enfermo.

En la tabla 3 se muestran las notificaciones realizadas en los años 2002 y 1er semestre del 2003. Se produjo un incremento de los reportes por parte de las áreas de salud en los niveles primarios y secundarios, así como mejoría en la calidad de los mismos, pues comienzan a ser emitidos dentro de los informes de discusión de casos resultados de necropsias realizadas.

En la misma tabla se refleja también el total de reportes en los años 2002 y 2003 como RAM mortales. Se les practicó la necropsia a 20 fallecidos en cada uno de los años citados. De estas necropsias, los hallazgos encontrados estuvieron relacionados con el diagnóstico clínico en 16 en el año 2000 y en 14 en el primer semestre del 2003 lo que comprobó que los procederes médicos se comportaron adecuadamente.

Sin embargo como se refleja en la tabla 3 existieron para el 2002 y lo que ha transcurrido del 2003, 4 y 6 necropsias en las cuales los hallazgos encontrados no se relacionaron con el diagnóstico clínico sino que se encontraron otras enfermedades de base como el infarto agudo del miocardio (IMA) y en estos casos, a los pacientes se les indicó la estreptoquinasa recombinante. Estas RAM mortales son las que con más frecuencia se registran sin necropsias realizadas de manera que no es posible la confirmación de ese diagnóstico que pudiera justificar la indicación prescrita, por el contrario existió un caso donde si se practicó la necro y se

demonstró la ausencia de IMA, lo que reflejó una indicación indebida. Estas situaciones se muestran también con los casos de hemorragia cerebral, con indicaciones de anticoagulantes y antitrombotolíticos que cursan sin demostración de lesiones.

Al comparar la cantidad de reportes de RAM mortales en igual período de tiempo (primer semestre de 2002 y de 2003) se observa un incremento en los reportes realizados lo que conllevó a disminuir el sub-registro existente.

#### *Otros factores de importancia a valorar en esta problemática*

Se debe destacar que en los informes sobre discusión de pacientes fallecidos, existen algunos que tenían como enfermedad de base una hipertensión arterial y sin embargo se prescribió un medicamento que puede ocasionar como reacción secundaria esta afección, por otro lado se encuentran casos con RAM anestésicos y el paciente tenía antecedentes de enfermedades hepáticas (pacientes cirróticos), renales o era hipertenso (valore el estado de compromiso de estos órganos al ser determinantes en el metabolismo, farmacocinética, biotransformación y desecho de los fármacos). Se conoce de forma general que los anestésicos deben utilizarse con precaución en estos pacientes o tal vez no practicarse el proceder según se requiera y sean las condicionantes de los mismos.

Existen otros antecedentes que se exploran a través de la anamnesis y reflejan reacción o estados de alergia reportadas por el medicamento indicado con anterioridad al paciente. De aquí se desprende la importancia que posee la anamnesis a la llegada de un paciente a un centro de atención de la salud y como es determinante para la prescripción del facultativo y sus consecuencias ulteriores tomar en consideración los datos aportados por los familiares.

Como se sabe las decisiones en un caso de urgencia son inmediatas, pero a su vez irreparable ante una práctica no adecuada. Aunque el arsenal de conocimiento es sólido, no se está libre de un revés en esta profesión ante lo impredecible de las reacciones

individuales ya que se debe valorar la susceptibilidad del organismo de cada paciente.

Se observa además la composición de la comisión multidisciplinaria compuesta fundamentalmente por epidemiológicos, clínicos, internistas pero con ausencia de un anatomopatólogo, especialista importante a la hora de valorar el diagnóstico final del fallecido y la interpretación de los informes de necropsias que se emiten en estos RAM para determinar la causalidad.

En resumen, se trata de la importancia que tiene la elevación de la tasa de realización de necropsias en los pacientes fallecidos por RAM, a pesar de los recursos que lleva implícitos pero es necesario comprender su rol fundamental en la confiabilidad que ofrece sobre la concordancia entre las observaciones clínicas y los hallazgos anatomopatológicos.

Por otro lado, pone de manifiesto el margen de error al que se refiere la literatura internacional, ya que los modernos procedimientos diagnósticos son de valor limitado para algunas anomalías. La necropsia a su vez constituye una herramienta útil para medir la calidad de la práctica médica.

De esta forma se hacen más eficientes los reparos de certificados de defunción. Queda para la experiencia donde estuvo el fallo en caso de haber sucedido y se garantiza la calidad del servicio ofrecido por el personal del sector de la salud.

Al final de estas reflexiones se puede concluir que en las RAM reportados a la UNCFv en los años 2000 y 2001 no se notificó la realización de necropsias. En los años 2002 y hasta agosto del 2003 se comenzaron las necropsias en las RAM reportados. A pesar del subregistro que aún existe, en agosto del 2003 se mostró un incremento considerable en el porcentaje de necropsias hechas respecto al 2002 en igual período de tiempo y a pesar de las debilidades que aún persisten los resultados obtenidos demostraron un mejoramiento en la calidad del reporte de las notificaciones realizadas.

Se recomienda notificar las necropsias realizadas a los RAM al Programa Nacional de Autopsias a través del Sistema SARCAP y

retroalimentar a la UCNFV. Incluir en la comisión de discusión de fallecidos por RAM a un especialista en Anatomía Patológica con la finalidad de continuar elevando la tasa de realización de necropsias con informes completos en los RAM a nivel nacional.

### Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization. Assessment tools for review of regulator functions. *Vaccine* 2003;2:2.
2. Silva M M. Clasificación de Reacciones Adversas a Medicamentos. *Correo Farmacéutico.Com*. Disponible en: <http://www.correofarmacologico.com/edicion/noticia/0.2458,281651,00.html>:
3. Oruña L, Hurtado J, Lescay M, Saíz J. Actualidad y perspectivas de las necropsias en cuba. *XV Forum de Ciencia y Técnica*;11 de marzo del 2003; La Habana, Cuba:CECMED; 2003.
4. Pérez PJ, Debesa GF, Jiménez L G, Avila P J. Informe Anual. Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. 2000.
5. Debesa GF, Jiménez LG, Bastanzuri VT, Avila P.J. Informe Anual. Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. 2001.
6. Cohen MC, Drut R. La autopsia en pediatría. Diagnóstico de situación en un hospital de pediatría de referencia. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(3): 166-170
7. Pérez PCA. Correlación entre diagnóstico clínico y anatomopatológico en muertes neonatales en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión Callao (1996-2000). Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/Salud/Paredes\\_P\\_C/Introduccion.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/Salud/Paredes_P_C/Introduccion.htm).
8. Brodli M, Laing I, Keeling J, McKenzie K. Ten years of neonatal autopsies in a tertiary referral center: retrospective study. *BMJ* 2002;324:761-3.
9. Valdees-Daoebam M, Arey J. The causes of neonatal mortality: An analysis of 501 autopsies on newborn infants. *J Pediatr* 1970;77:366-75.
10. Valdez-Martínez E, Arroyo-Lunagómez E, Landero-López L. Concordancia entre el diagnóstico clínico y el patológico por necropsias. *Rev Salud Pública de México* 1998; 40(1): 32-7.

**Revisado:** 15 de septiembre de 2003

**Aprobado:** 30 de octubre de 2003

## TABLAS

**Tabla 1.** Índice de realización de necropsias en los RAM por provincias

AÑO	Total de necropsias a RAM	Provincias con menor índice de necropsia realizadas	Provincias con mayor índice de necropsias realizadas
2002	20 (100%)	Ciego de Avila 7 (35%) Cienfuegos 7 (35%)	Ciudad de la Habana 4 (20%) Villa Clara 4 (20%)
Agosto 2003	20 (100%)	Ciudad de la Habana 10 (50%)	Santiago de Cuba 5 (25%)

**Tabla 2.** Composición por grupos de edades reportados con RAM

AÑO	ADULTOS	NIÑOS
2002	38	14
Agosto 2003	36	7

**Tabla 3.** Índice de necropsias realizadas en los RAM y la relación clínico-patológica

INDICADORES EVALUADOS	2002	%	AGOSTO 2003	%
Total de RAM mortales	52	100	43	100
RAM mortales con necropsias realizadas	20	38.46	20	46.51
RAM mortales sin necropsias realizadas (incluye las pendientes)	32	61.53	24	55.81
Relación entre el diagnóstico clínico y el anatomopatológico.	16 relacionada 4 no relacionada	80.0 20.0	14 relacionada 6 no relacionada	70.0 30.0

## DESARROLLO DE UN REGLAMENTO PARA EL SISTEMA DE HEMOVIGILANCIA EN LA REPUBLICA DE CUBA

Lic. María del Pilar Álvarez Castelló,<sup>1</sup> Dra. Lídice Fernández Gutiérrez,<sup>1</sup> Lic. Yasmiany Pérez Gómez,<sup>1</sup>  
Lic. Olga L. Jacobo Casanueva,<sup>1</sup> Dra. María Elena Alfonso,<sup>2</sup> Dr. Antonio Bencomo,<sup>2</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>  
Instituto de Hematología e Inmunología<sup>2</sup>

### Resumen

*Los riesgos de reacciones transfusionales, debidas a contaminaciones bacterianas o virales, han revelado la necesidad de implementar una vigilancia para la seguridad transfusional. Asimismo, los errores humanos son causa frecuente de accidentes, fundamentalmente debido al insuficiente conocimiento del personal de salud en cuestiones de farmacovigilancia. El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos tiene entre sus funciones la vigilancia de los medicamentos y el control de los bancos de sangre y los componentes sanguíneos. El propósito de este trabajo fue disponer de una base legal para el establecimiento de un Sistema de Hemovigilancia en Cuba, que permita recoger, analizar e investigar los datos de los eventos adversos transfusionales, y la toma de medidas para elevar la seguridad transfusional. Se presenta el Proyecto de Reglamento y Reporte de Evento Adverso Transfusional. La implantación de la hemovigilancia en el país conllevará a elevar la protección de la salud de la población cubana, así como el uso más racional y eficiente de los componentes sanguíneos.*

*Palabras claves: HEMOVIGILANCIA, REACCIONES TRANSFUSIONALES, SEGURIDAD TRANSFUSIONAL, REGLAMENTO, EVENTOS ADVERSOS TRANSFUSIONAL.*

La tragedia de componentes sanguíneos contaminados con VIH y VHC en diversas partes del mundo, reveló la necesidad de una vigilancia de seguridad sanitaria para la transfusión sanguínea, la cual ha conllevado al desarrollo de ensayos de pesquiasaje, en continuo mejoramiento, que resultan en una reducción de los riesgos de transmisión de virus conocidos. No obstante, el riesgo de los llamados "períodos de ventana" y la posibilidad de que existan resultados de marcadores virales falsamente negativos, aún persiste. Por otra parte, los riesgos de reacciones transfusionales hemolíticas y las

contaminaciones bacterianas permanecen considerablemente elevados, a pesar del excelente conocimiento que se tiene de estos fenómenos. En muchos casos, los errores humanos son causa de tales accidentes y tienen como uno de los principales problemas el insuficiente entrenamiento en cuestiones de vigilancia sanitaria de los profesionales de la salud relacionados con la transfusión sanguínea.

La legislación nacional cubana establece que el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) es el organismo responsable de la aplicación de la política del Estado y el Gobierno respecto a la protección de la salud humana y por ello garantiza, entre otros aspectos, el cumplimiento de las actividades relacionadas con la vigilancia sanitaria de los medicamentos de uso humano.<sup>1,2</sup>

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es la entidad encargada del control de los medicamentos de uso humano.<sup>3</sup> Entre las funciones del CECMED se encuentra la vigilancia farmacológica de los medicamentos.<sup>4</sup>

La sangre y sus componentes son medicamentos de uso humano, que debido a sus características, no pueden ser sometidos al proceso de Registro Sanitario como los medicamentos tradicionales. Esta definición ha quedado establecida en los requisitos para el registro de medicamentos de uso humano de la República de Cuba.<sup>6</sup>

Por otra parte, la política farmacéutica nacional

vigente, relacionada con el control estatal de la calidad de los medicamentos y diagnosticadores, establece el control de los bancos de sangre por el CECMED, así como de los componentes sanguíneos destinados a la hemoterapia o como materias primas para la industria farmacéutica<sup>5</sup>.

En el ámbito internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve, a través de sus mecanismos, instituciones y organizaciones regionales, el uso de sangre cada vez más segura.<sup>12</sup> En cónclaves como la X Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA, en sus siglas en inglés), un tópico permanente es el perfeccionamiento de los mecanismos de control y vigilancia de los derivados de la sangre. Por su parte, las Autoridades Reguladoras de Medicamentos de diferentes países en el mundo, están dando sólidos pasos para implementar y perfeccionar sistemas de vigilancia de la sangre y sus componentes.

Todo lo expuesto hasta ahora, demuestra la necesidad de un sistema que ejerza el control centralizado de los diferentes eventos adversos transfusionales, de cualquier tipo, que puedan presentarse como consecuencia de la aplicación de la medicina transfusional.

La Hemovigilancia constituye un sistema de vigilancia activa y alerta para la detección, identificación y análisis de incidentes o eventos adversos relativos a la transfusión, desde la recogida de la sangre y sus componentes, hasta el seguimiento de los pacientes transfundidos. Este sistema integra un conjunto de medidas de supervisión y control, basadas en la recogida, análisis de datos e investigación de las causas sobre eventos adversos de la transfusión (complicaciones transfusionales), que se efectúan sobre todos los eslabones de la cadena transfusional, desde la selección de donantes hasta el receptor, con el objetivo de prevenir tales eventos y aumentar la seguridad de la transfusión sanguínea. Con este sistema se logra una detección y acción correctiva más eficiente de las complicaciones transfusionales y es posible estimar el riesgo de la transfusión y calcular la incidencia de los eventos adversos asociados a la administración de componentes sanguíneos lábiles.

Además, el sistema permite perfeccionar los

mecanismos de la cadena transfusional y de control epidemiológico para la transfusión de componentes de la sangre, con vistas a minimizar los eventos adversos transfusionales que puedan comprometer la vida o lesionar la calidad de vida de los receptores.

Todo esto contribuye, en gran medida, a perfeccionar el uso de la sangre y los componentes sanguíneos disponibles en el país y promueve estrategias para mejorar el suministro de sangre.

Es por ello que, como parte de las funciones reguladoras del CECMED, se ha desarrollado el presente trabajo, para la implementación de un Sistema de Hemovigilancia, como un subsistema del Sistema de Vigilancia Farmacológica de la República de Cuba que propiciará, además, el fortalecimiento del accionar regulador del CECMED respecto a la vigilancia poscomercialización de los medicamentos y específicamente, de los componentes sanguíneos destinados a la hemoterapia y contribuir a elevar la seguridad de la transfusión sanguínea en Cuba.

## **Métodos**

El Reglamento para el Sistema de Hemovigilancia se desarrolló sobre la base de revisiones bibliográficas de literatura científica publicada en los últimos diez años. Se analizaron los aspectos reguladores establecidos para el control de los componentes sanguíneos y los eventos adversos transfusionales en diversos países, como Francia, Reino Unido de Gran Bretaña, España, Suiza, Alemania, Estados Unidos, Canadá, Argentina, México y Cuba.<sup>13-25</sup>

Se consideró además, toda la legislación vigente en el país y las regulaciones más relevantes establecidas por el CECMED para el control de los bancos de sangre y los componentes sanguíneos, que proporcionan una herramienta para garantizar la calidad y seguridad de la sangre y sus componentes y que constituyen la premisa fundamental para el establecimiento de un Sistema de Hemovigilancia en Cuba.<sup>1-7, 9-11</sup>

El Reglamento propuesto establece los elementos fundamentales para el diseño y desarrollo de esta Sistema. Se desarrolló

Además la propuesta de Reporte de Evento Adverso Transfusional (EAT) y un modelo para la notificación inicial de los EAT.

## Resultados y Discusión

El Proyecto de Reglamento para el Sistema de Hemovigilancia consta de doce capítulos y 2 anexos, en los que se establece:

- **Capítulo I.** *Disposiciones generales.* Los elementos generales y definiciones para la adecuada comprensión del documento.
- **Capítulo II.** *De los objetivos.* Los objetivos generales y específicos del Sistema de Hemovigilancia en Cuba.
- **Capítulo III.** *De la estructura.* Expone cómo está estructurado el Sistema y las interrelaciones de las partes integrantes.
- **Capítulo IV.** *De las funciones.* Describe las funciones de cada parte integrante del Sistema.
- **Capítulo V.** *Sobre la rastreabilidad de la sangre y sus componentes.* Este capítulo se refiere a los elementos a considerar para garantizar la rastreabilidad de la sangre obtenida mediante donación.
- **Capítulo VI.** *Sobre la notificación de eventos adversos transfusionales.* En esta sección se establecen los aspectos reguladores relacionados con la notificación de los eventos adversos transfusionales.
- **Capítulo VII.** *Sobre la calidad y seguridad de la sangre y sus componentes.* Este capítulo trata sobre elementos imprescindibles para garantizar la calidad y seguridad de la sangre y sus componentes, vinculándolos con los documentos reguladores vigentes para la actividad de los bancos de sangre y, en general, de la medicina transfusional.
- **Capítulo VIII.** *Sobre la protección de datos.* Hace referencia a aspectos relacionados a la protección de datos y a asegurar la confidencialidad de la información personal.
- **Capítulo IX.** *Sobre las comisiones de hemovigilancia y el intercambio de información e informes.* En este capítulo se dispone sobre la creación de comisiones de hemovigilancia a diferentes niveles que normen el intercambio de información e informes entre las partes.
- **Capítulo X.** *Sobre las sanciones y medidas.* Se

*refiere a las medidas y sanciones a adoptar por infracciones de lo dispuesto en el Reglamento.*

- **Capítulo XI.** *Sobre el comité asesor.* Establece la integración de un comité asesor y su función.
- **Capítulo XII.** *Disposición especial.* Dispone sobre los mecanismos que deben crearse para garantizar el cumplimiento de lo que establece el reglamento.
- **Anexos.** *Presentan el flujograma para la circulación de la información sobre los Eventos Adversos Transfusionales.*

El modelo para la Notificación Inicial del Evento Adverso Transfusional, se muestra en el anexo 1. Esta notificación corresponde a la notificación primaria, o sea, del personal médico o paramédico que detecta el evento adverso transfusional.

En el anexo 2 se muestra el modelo propuesto para el Reporte del Evento Adverso Transfusional, dentro de la red del Sistema de Hemovigilancia. Este reporte se elabora por el responsable de hemovigilancia del servicio de transfusiones hospitalario, a partir de los datos primarios recogidos en la Notificación Inicial y otros datos que se complementan con la información recogida por el personal del servicio de transfusiones sobre el componente transfundido.

En estos momentos, tanto el Proyecto de Reglamento como los modelos de Reporte y Notificación Inicial de los EAT se encuentran en análisis y evaluación por las partes integrantes del Sistema, previo a su aprobación.

El Reglamento proporciona las bases para el establecimiento y desarrollo de un Sistema de Hemovigilancia en la República de Cuba, que es aplicable a todos los bancos de sangre y servicios transfusionales hospitalarios del país, por lo que puede ser generalizado escalonadamente, a partir de su aprobación.

Constituye un novedoso mecanismo de vigilancia, no implementado con anterioridad en Cuba para el control integrado de todos los eventos adversos transfusionales y que puede ser novedoso también para países de la región y otros países en vías de desarrollo.

*Agradecimientos.*

Los autores agradecen a los compañeros Lic. Digna E. Fernández, Dr. Jorge Luis Campistrou,

Dr. Rodolfo Rubio, Dra. Carmen Julia Pérez, Dra. Laura Ballester y Lic. Herminia Díaz, su colaboración en la realización de este trabajo.

### Referencias bibliográficas

1. Ley No. 41 de la Salud Pública. 1983.
2. Reglamento de la Ley de Salud Pública. Capítulo XVIII. De la Vigilancia Farmacológica. 1988.
3. CECMED (Cuba). Resolución Ministerial No. 73/1989. Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. La Habana: CECMED; 1989.
4. CECMED (Cuba). Resolución Ministerial No. 120/1994. Funciones y atribuciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. La Habana: CECMED; 1994
5. Resolución Ministerial No. 170/2000. Aprueba y pone en vigor la política farmacéutica nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y Diagnosticadores".
6. CECMED (Cuba). Resolución No. 40/2000: sistema de vigilancia poscomercialización. La Habana: CECMED; 2000.
7. CECMED (Cuba). Resolución No. 43/2001: crea el grupo de vigilancia poscomercialización del CECMED. La Habana: CECMED; 2001.
8. CECMED (Cuba). Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humano de la República de Cuba. LA Habana: CECMED; 2000.
9. MINSAP (Cuba). Resolución Ministerial 148-97: Requisitos para la selección de donantes de sangre. La Habana: MINSAP; 1997.
10. CECMED (Cuba). Regulación 1/99. Especificaciones de calidad para la sangre humana obtenida por donación. La Habana; CECMED; 1999.
11. CECMED (Cuba). Regulación 6/94. Buenas Prácticas para Bancos de Sangre. La Habana: CECMED; 1994.
12. WHO. Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives (TRS No. 840, Annex 2). Geneva: WHO; 1994.

### Bibliografía consultada

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Direction de l'évaluation des médicaments et produit biologiques. Unité Hémovigilance. Guide d'utilisation et de remplissage de la Fiche d'Incident Transfusional à l'usage des Correspondants d'Hémovigilance. Version Octobre 2002.
2. Le Journal Officiel. Lois et Décrets. Décret n° 94-68 du janvier 1994 modifié par le décret n° 99-150 du 4 mars 1999 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour application de l'article L.666-12 du code de la santé publique et modifiant ce code.
3. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Décret n° 99-150 du 4 mars 1999 relatif à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). NOR : MESP9824092D.
4. Code de la Santé Publique. 1ere Partie : Protection générale de la santé. Livre II : Don et utilisation des éléments et produits du corps humain. Titre II: Sang humain. Chapitre 2 : Etablissement français du sang.
5. Code de la Santé Publique: 1ere Partie: Protection générale de la santé. Livre II : Don et utilisation des éléments et produits du corps humain. Titre II: Sang humain. Chapitre 1er: Collecte, préparation et conservation du sang, de ses composants et des produits sanguins labiles.
6. Hémovigilance. Circulaire DGS/DH n° 40 du juillet 1994. Annexe II: Correspondant d'hémovigilance d'établissement de transfusion sanguine.
7. Hémovigilance. Circulaire DGS/DH n° 40 du juillet 1994. Annexe III: Correspondant d'hémovigilance d'établissement de santé public ou privé.
8. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Le directeur général : Décision DG n° 2001-50 du 7 mai 2001 relative à l'informatisation de la fiche d'incident transfusionnel mise en oeuvre par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. NOR : MESSG0130182S. Products.

**9.** Mouillot L., Miguéres L., Farinet S., Leblanc A. Le contrôle lot par lot des réactifs de dépistage des anticorps anti-VIH. *Revue française des laboratoires*. 1995; 279.

**10.** Schosser R., Keller- Stanislawski B., Nübling C., Löwer J. *Transfusion*, Volume 41, August 2001. Establishment of virus suspected transmission causality by human plasma products.

**11.** A10ramburu E. Resumen del proyecto de una red de hemovigilancia en España. *SETS* 1999; 31: 3-5.

**12.** Barbolla L. Concepto y definición de hemovigilancia. Libro de comunicaciones. X Congreso de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. Madrid, 1999; pág. 80 7.

**13.** Morel P, Hervé P. Surveillance of blood transfusion safety: Contribution of the hemovigilance strategy in France: *Transfusion Medicine Reviews* 1998; 12: 109-27.

**Recibido:** 13 de julio de 2003.

**Aprobado:** 1 de octubre de 2003

ANEXOS

Anexo 1

NOTIFICACIÓN INICIAL DE EVENTO ADVERSO TRANSFUSIONAL			
Hospital:		Fecha:	
Municipio:		Provincia:	
Servicio:			
Nombre y cargo de quien reporta:		Firma:	
DATOS DEL PACIENTE (RECEPTOR)			
Nombres:		1er. Apellido:	2do. Apellido:
Fecha de nacimiento:	Edad:	Sexo: M ( ) F ( )	Color de la piel:
Sala:	Cama:	No. H.C.:	
Diagnóstico:			
DATOS DEL (LOS) COMPONENTE(S) TRANSFUNDIDO(S)			
Observaciones: refleje los datos correspondientes a los componentes sobre la base del contenido de las etiquetas de rotulación de los mismos.			
Componente	Grupo (ABO; RhD)	Historia Clínica de la Bolsa	Fecha de donación
EVENTO ADVERSO TRANSFUSIONAL			
Fecha de ocurrencia:		Hora inicio Transfusión: _____	
		Hora inicio del evento: _____	
Síntomas y signos que presenta			
Escalofríos.....	<input type="checkbox"/>	Hipotensión.....	<input type="checkbox"/>
Náuseas, vómitos.....	<input type="checkbox"/>	Hipertensión .....	<input type="checkbox"/>
Dolor.....	<input type="checkbox"/>	Urticaria .....	<input type="checkbox"/>
Precisar:.....	<input type="checkbox"/>	Ictero.....	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Opresión torácica.....	<input type="checkbox"/>
Falta de aire .....	<input type="checkbox"/>	Otras manifestaciones.....	<input type="checkbox"/>
Orina oscura .....	<input type="checkbox"/>	Precisar:.....	<input type="checkbox"/>
Fiebre.....	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

## ANEXOS

## Anexo 1 (cont.)

DESENLACE	
Recuperado	<input type="checkbox"/>
Recuperado parcialmente. Especificar: _____	<input type="checkbox"/>
No recuperado	<input type="checkbox"/>
Mortal	<input type="checkbox"/>

DATOS A LLENAR POR EL SERVICIO DE TRANSFUSIONES	
Recibido por:	
Nombre y Apellidos:	Firma:
Fecha:	Reporte No.:

2003-04-18  
PAC

ANEXOS

Anexo 2.

REPORTE DE EVENTO ADVERSO TRANSFUSIONAL					
				Reporte No.: _____	
DATOS DEL PACIENTE (RECEPTOR)					
Nombres:	1er. Apellido:	2do. Apellido:			
Fecha de nacimiento:	Edad:	Sexo: M ( ) F ( )	Color de la piel		
Grupo ABO	RhD:	No. H.C.:			
ANTECEDENTES					
Embarazo(s), aborto espontáneo o inducido	Sí	No	Desconocido		
Antecedentes transfusionales					
Antecedentes quirúrgicos					
Inmunodepresión					
EVENTO ADVERSO TRANSFUSIONAL					
Fecha de ocurrencia:		Fecha de notificación:			
Momento de ocurrencia del EAT: Durante      Después      de la transfusión					
Gravedad del incidente:	0	1	2	3	4
0 Error sin manifestaciones clínicas o biológicas 1 Ausencia de peligro para la vida 2 Morbilidad o peligro para la vida a largo plazo 3 Riesgo inmediato para la vida 4 Muerte					
Otros receptores implicados:	Sí	No	Desconocido		
Presenta manifestaciones clínicas:	Sí	No			
En caso afirmativo, precisar:					
Escalofríos.....	y	Disnea.....	y		
Náuseas, vómitos.....	y	Edema agudo de pulmón.....	y		
Dolor.....	y	Hipotensión.....	y		
♦ Precisar:.....		Hipertensión.....	y		
		Hemoglobinuria.....	y		
Shock.....	y	Ictero.....	y		
Oligoanuria.....	y	Urticaria.....	y		
Síndrome hemorrágico.....	y	Otra manifestación.....	y		
Fiebre.....	y	Precisar:.....			
Opresión torácica.....	y	.....			

ANEXOS

Anexo 2.(cont.)

INCIDENTE INMEDIATO (dentro de las 72 horas posteriores a la transfusión)		INCIDENTE RETARDADO	
Manifestaciones alérgicas (anafilaxia).....	ÿ	Infección.....	ÿ
Incompatibilidad Inmunológica .....	ÿ	Serología post-transfusional positiva con serología pre-transfusional negativa o desconocida.....	ÿ
0 ABO.....	ÿ	• VHC.....	ÿ
1 Rh .....	ÿ	• VHB.....	ÿ
2 Otro sistema .....	ÿ	• VIH.....	ÿ
Precisar:.....		• HTLV I/II.....	ÿ
		• CMV.....	ÿ
Infección bacteriana.....	ÿ	• Otros virus.....	ÿ
• Cultivo positivo.....	ÿ	Especificar:.....	
Precisar:.....		• Sífilis.....	ÿ
		• Paludismo.....	ÿ
• Cultivo negativo.....	ÿ	• Parasitaria.....	ÿ
• Cultivo en curso.....	ÿ	Especificar:.....	
Sobrecarga volémica.....	ÿ		
Ineficacia transfusional.....	ÿ	• Bacteriana.....	ÿ
Otra.....	ÿ	Especificar:.....	
Precisar:.....		Reacción injerto vs. huésped.....	ÿ
Causa desconocida .....	ÿ	Hemosiderosis.....	ÿ
		Otra.....	ÿ
		Precisar:.....	
		Reacción hemolítica.....	ÿ
		Alloinmunización sin manifestaciones .....	ÿ
<b>COMPONENTES SANGUÍNEOS POTENCIALMENTE IMPLICADOS</b>			
<b>INDICACIÓN DE LA TRANSFUSIÓN</b> (Diagnóstico y motivo de indicación)			
<b>UNIDAD QUE REALIZÓ LA TRANSFUSIÓN</b>			Fecha:
Hospital:			
Servicio o Departamento donde se realizó la transfusión:			
Salón de Operaciones ...	ÿ	Cuidados Intensivos	ÿ
Recuperación .....	ÿ	Urgencia .....	ÿ
Unidad de Trasplante.....	ÿ	Medicina: _____	ÿ
Ginecología .....	ÿ	Nefrología .....	ÿ
Obstetricia .....	ÿ	Hematología .....	ÿ
		Pediatría .....	ÿ
		Neonatología .....	ÿ
		Otra .....	ÿ
		Precisar:	
		_____	

ANEXOS

Anexo 2(cont.)

TIPO DE TRANSFUSIÓN					
Transfusión Homóloga	y	Transfusión Autóloga	y		
Si es autóloga precisar:		Recuperación perioperatoria		y	
Predepósito	y	Hemodilución volémica		y	
DATOS DEL (LOS) COMPONENTE(S) TRANSFUNDIDO(S)					
Observaciones: Refleje los datos correspondientes a los componentes sobre la base del contenido de las etiquetas de rotulación de los mismos.					
Componente(s) (*)	Tipaje (ABO; RhD)	Historia Clínica de la Bolsa	Fecha de donación	Fecha de obtención del componente	Banco de Sangre de procedencia
<b>Observaciones:</b> Cuando se utilicen pooles o mezclas de componentes, describa el número de las Historias Clínicas de las bolsas al dorso.					
<b>(*): Componentes:</b> Incluir las siglas que lo identifican:					
<b>ST</b>	Sangre total	<b>CE</b>	Concentrado de eritrocitos		
<b>CEL</b>	Concentrado de eritrocitos lavados	<b>CRIO</b>	Crioprecipitado		
<b>CEC</b>	Concentrado de eritrocitos congelados	<b>CP</b>	Concentrado de plaquetas		
<b>CESLP</b>	Concentrado de eritrocitos sin capa leucoplaquetaria	<b>PFC</b>	Plasma fresco congelado		
<b>PRP</b>	Plasma rico en plaquetas				
INFORME DE PRUEBA CRUZADA DONANTE - RECEPTOR					
Prueba realizada: Sí y No y			Fecha de realización:		
Observaciones:					



# ANÁLISIS DEL BALANCE RIESGO-BENEFICIO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS A PARTIR DE LA EVALUACION PRECLÍNICA

Dra. Lázara Martínez Muñoz<sup>1</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>

## Resumen

*El perfeccionamiento continuo de la Autoridad Reguladora cubana, ha conducido, a que cada especialista encuentre sus propias vías de perfeccionar su trabajo. En este artículo se describe la metodología de evaluación del balance riesgo- beneficio de los ensayos clínicos desde el punto de vista preclínico. Con este procedimiento se ha encontrado la forma de sistematizar el análisis caso por caso de los trámites solicitados, con buenos resultados.*

*Palabras claves: METODOLOGIA; EVALUACION DE RIESGO / PRECLINICA; AUTORIZACION DE ENSAYOS CLINICOS; EVALUACION FARMACOLOGICA*

La Autoridad Reguladora Cubana fue creada en 1989<sup>1</sup> y desde 1990, comenzó a organizar el control de los ensayos clínicos, ya en 1991, emite la primera resolución ministerial<sup>2</sup> que normaba la obligatoriedad de la Solicitud de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos. En este documento legal y para respaldar la solicitud de autorización, se establece como requisito la presentación de la documentación química-farmacéutica-biológica, farmacológica y toxicológica.

El proceso de evaluación preclínica de los ensayos clínicos fue madurando paulatinamente. Los primeros modelos para el resumen de evaluación preclínica que funcionaron entre 1992 y 1997, recogían fundamentalmente aspectos cuantitativos y mecánicos y estaba dirigida fundamentalmente a la evaluación de riesgo.

En 1997 se inició el Sistema de Aseguramiento de la Calidad en el Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), y los procedimientos intuitivos se formalizaron y entraron a formar parte del Sistema de Gestión de Calidad. En la Edición 01 del Procedimiento Normalizado de Operaciones 06.009,<sup>3</sup> ya se incluyó la evaluación de riesgo de los ensayos clínicos a partir de la información preclínica. En

los acápites de evaluación total, que se refiere a la evaluación integral preclínica, los aspectos relacionados con el beneficio se plasmaban en la evaluación de la fundamentación del ensayo clínico y en el valor terapéutico del producto propuesto con respecto a otros existentes en el mercado.

Una nueva etapa se inició en el año 2001, en que se impartió en Cuba el primer curso de evaluación de riesgo toxicológico auspiciado por la Asociación de Toxicología Europea (EUROTOX), y se perfeccionó el enfoque hacia la evaluación reguladora de medicamentos. Después de un análisis comenzó un proceso de asimilación de la guía de evaluación diseñada para los ejercicios prácticos del curso con la particularidades propias de la actividad.

Las referencias fundamentales para la adaptación del programa de evaluación, asimiló los criterios de evaluación de riesgo del Reino Unido<sup>4</sup> y de asociaciones norteamericanas<sup>5</sup> y el análisis mecánico propuesto por la Agencia de Cooperación del Medio Ambiente (EPA).<sup>6</sup> Por su parte el análisis técnico considera las guías y las series de informes técnicos de la Organización Mundial de la Salud y de la International Conference Harmonización relacionadas con la evaluación preclínica

Este proceso de evaluación fue desarrollado de forma autodidacta, con la intención de perfeccionar continuamente el trabajo, puede ser una referencia de interés para otros evaluadores y para los especialistas que trabajan en la investigación-desarrollo de nuevos fármacos y por ello el objetivo de la presente publicación fue describir este proceso.

## Evaluación integral preclínica

La segunda edición del Procedimiento Normalizado de Operaciones 06.009<sup>7</sup> posee un

anexo para resumir la evaluación preclínica, diseñado para reflejar los resultados de esta evaluación en sus 2 partes componentes: la Autorización de Inicio de ensayo clínico y la Modificación de Ensayo Clínico, de manera que cuando se presenta una modificación se facilita el proceso de comparación con la evaluación previamente realizada.

En la Autorización de Ensayos Clínicos (cuadro1) aparece una lista de aspectos que deben ser comentados por el evaluador preclínico durante la evaluación de la documentación. La evaluación técnica de los ensayos considera en primer lugar si el programa de evaluación preclínica está acorde a las características de la sustancia y las indicaciones terapéuticas.

Cada estudio es evaluado en su diseño experimental, adhesión o no a requisitos<sup>8</sup> y normas nacionales<sup>9,10</sup> e internacionales propuestas por Organización Económica de Cooperación para el Desarrollo, Organización Mundial de la Salud e International Conference Harmonization,<sup>11-13</sup> aplicación de las Buenas Prácticas de Laboratorio, validez de las conclusiones, relación de dosis con productos de referencia y coherencia con la fundamentación del ensayo clínico.

De estos aspectos se comentaran los que tienen relación con la evaluación del balance riesgo-beneficio

*Información químico-farmacéutica: principios activos y otros componentes.* En este acápite se identifican las sustancias que están presentes en la formulación y se verifica su grado de novedad, se toma en consideración los productos relacionados, productos de degradación y contaminantes y se valora la influencia que pueden tener sobre la seguridad. Se valora el comportamiento de los productos de degradación en los estudios de estabilidad y se toman en consideración los criterios del evaluador farmacéutico.

Este proceso evaluativo pretende responder lo que establecen las guías de la Serie S de International Conference Harmonization<sup>11</sup> que hace referencia en el acápite de "Generalidades", a la influencia de la calidad de la especialidad farmacéutica en la seguridad al uso del producto

## Autorización de inicio de ensayo clínico

- *Evaluación de la situación riesgo.* Se realiza después de la primera revisión de la documentación presentada.

Se toman en consideración las particularidades del proceso fisiopatológico que se pretende modificar, en el contexto de los criterios de selección de los pacientes, el mecanismo de acción de la sustancia propuesta, los resultados de los estudios farmacológicos y farmacocinéticos y los principales efectos tóxicos. Con esta información se define el "peor escenario" que pudiera generarse con el uso de la sustancia.

En el caso de los voluntarios sanos también son valorados los aspectos anteriores, particularmente los posibles efectos tóxicos y la reversibilidad de los mismos.

- *Fundamentación del ensayo clínico.* Se analiza la fundamentación expresada por los solicitantes con los resultados de la evaluación riesgo-beneficio y el diseño del protocolo clínico, particularmente los objetivos del ensayo.

- *Información farmacológica.* Se valora el efecto farmacológico principal, mecanismo de acción, farmacología de seguridad. En este punto con relación a la evaluación de riesgo-beneficio se valora si la sustancia propuesta para ensayo clínico, ofrece ventajas con respecto a medicamentos de la misma categoría existentes en el mercado y se profundiza en el mecanismo de acción demostrado con respecto al componente fisiopatológico de la enfermedad donde influye.

- *Farmacocinética.* Para la evaluación de riesgo se consideran los órganos donde se produce la mayor acumulación del producto, su metabolismo y vías de excreción. Se valoran enfermedades asociadas de la población seleccionada para el ensayo clínico. Se busca la relación entre los indicadores clínicos de evaluación y los efectos farmacológicos principales y si en la búsqueda de efectos adversos se han tenido en cuenta los resultados de la farmacología de seguridad y otros efectos farmacológicos demostrados.

- *Evaluación toxicológica.* A los efectos de la

Valoración del balance riesgo-beneficio, se considera la dosis mas alta donde no se aprecian efectos adversos (NOAEL) relevantes para el humano y la dosis mas baja donde se observan tales efectos (LOAEL). A estas dosis como mínimo se le aplican 2 niveles de incertidumbre; y se tiene en consideración la diferencia de especie y la variabilidad entre humanos. Esta dosis es tomada como referencia para analizar el margen de seguridad de la dosis del ensayo clínico. Sin embargo en muchas ocasiones se tiene en cuenta otro factor más, la extrapolación desde animales sanos hacia personas enfermas en dependencia de las características de la sustancia, de la enfermedad y estado del paciente.

A partir de la identificación de los órganos diana toxicológicos, se valoran si los análisis hematológicos y de bioquímica clínica propuestos para el control y seguimiento de los pacientes, son suficientes para detectar efectos adversos y si es necesario puede sugerirse situar un nivel de alerta en los valores de los indicadores o añadir otras pruebas más específicas.

- **Evaluación total y riesgo en las condiciones de uso.** En esta parte de la evaluación se ajusta la situación de riesgo hacia la probabilidad de que este pueda ocurrir en las condiciones de ejecución del ensayo clínico y las dosis propuestas, las posibles reacciones adversas, la reversibilidad del daño probable y la eficiencia de las medidas de control y seguimiento. Se toman en consideración los datos ausentes y la consecuencia de la falta de estos datos en la valoración del riesgo al uso del producto.

- **Aceptabilidad del riesgo.** Considera la influencia del medicamento propuesto en el contexto de otras alternativas terapéuticas existentes, y la magnitud del riesgo probable con respecto al beneficio sugerido a partir de los resultados de la evaluación farmacológica.

- **Autorización o no del ensayo clínico.** En este acápite se plasma la decisión que puede ser de rechazo por 2 razones.

1- La información es incompleta en aspectos relevantes para la valoración del riesgo-beneficio pero el fundamento del ensayo clínico está experimentalmente demostrado. En este caso se solicita el completamiento de la documentación.

2- El proyecto de evaluación preclínica no demuestra los beneficios potenciales de la sustancia propuesta, no respalda la hipótesis del ensayo clínico o la evaluación toxicológica no explora los efectos tóxicos de acuerdo al tipo de producto. En este caso se rechaza el ensayo y se explican los motivos.

- **Comunicación a los solicitantes.** En este aspecto se reflejan los elementos fundamentales que se le comunicaran al solicitante.

Si hay señalamientos, se prepara un dictamen de evaluación preclínica que se archiva con la documentación de solicitud de trámite y es reflejada en la respuesta a los solicitantes.

Si la decisión es promover un encuentro de intercambio con los solicitantes se prepara una presentación de caso documentada según el Procedimiento Normalizado de Operaciones 06.020, un procedimiento para la preparación de la documentación de caso estudio<sup>14</sup>, que contiene además preguntas específicas.

### **Modificación de ensayo clínico**

Puede ocurrir que a un ensayo clínico aprobado le sea propuesta una modificación, las más frecuentes en el ámbito cubano, son cambios en el esquema de tratamiento, dosificación, ampliación de los criterios de inclusión y cambios de formulaciones.

- Descripción de la modificación solicitada. Se describe con precisión en que consiste la modificación

- Influencia de la modificación en la seguridad al uso del producto. Para esta valoración se analiza el impacto de la modificación en la valoración de la situación de riesgo

- Aspectos que deben ser experimentalmente evaluados en estas nuevas condiciones de uso del producto. Se considera si la modificación realizada introduce cambios en la situación de riesgo, que requieran de evaluación adicional.

### **Discusión**

La materialización de este nuevo enfoque se aprecia en los cambios producidos en los resúmenes de evaluación.

Por ejemplo la edición 01 del procedimiento,<sup>3</sup> contemplaba el análisis del completamiento de

la evaluación preclínica en función de la fase clínica a autorizar. Este aspecto fue eliminado en la edición 02,<sup>8</sup> porque restringe el análisis a los límites del número de ensayos de acuerdo a una norma general<sup>9</sup> y no a la influencia de los resultados presentes y ausentes en la evaluación de riesgo-beneficio.

En la edición 02, en la medida en que se evalúa la documentación, ésta debe permitir dar respuesta a la situación de riesgo descrita, que expone el "peor escenario", entonces los datos ausentes necesarios se muestran en el contexto apropiado. Estos aspectos se reflejan en los análisis parciales de evaluación (farmacológico y toxicológicos).

En la edición 01, se solicitaba la valoración de los riesgos inherentes al perfil farmacológico y toxicológico del producto. También esta concepción se modificó porque resulta limitada a las características intrínsecas de la sustancia y no contribuía a tener en cuenta las condiciones de la exposición, las características de la persona expuesta y las particularidades de la respuesta biológica en el proceso fisiopatológico concreto de los pacientes incluidos en el ensayo clínico. En la edición 02, esta valoración se sustituye por la de riesgo en las condiciones de uso.

La expresión más clara de la evaluación del balance riesgo-beneficio, se concreta en el acápite denominado Aceptabilidad del Riesgo, que se incluye como tal por primera vez en esta edición 02 del procedimiento.

De manera que en la evaluación total ya se concreta la valoración del balance riesgo-beneficio, que paso a paso a lo largo del proceso de evaluación, va considerando análisis cuantitativos, cualitativos, mecánicos y poco a poco se va elevando en evaluaciones más integrales que finalmente conducen a la toma de decisión, manejo y comunicación del riesgo.

La evaluación de riesgo, es una caracterización científica sistemática del efecto adverso potencial que puede ocurrir como consecuencia de la exposición de un agente o situación eventualmente dañina.<sup>4,5</sup> Sin embargo la evaluación de riesgo no es eficiente, si no se realiza el manejo de riesgo y su comunicación.<sup>4,5</sup> El manejo de riesgo en el CECMED se expresa en la decisión tomada con la autorización de

ensayo clínico que puede incluir entre otras acciones reguladoras, exigir la introducción de nuevos indicadores de evaluación clínica, modificar o restringir objetivos y alcance del protocolo clínico, modificar criterios de inclusión y exclusión, y rechazo de la autorización de inicio de ensayo clínico, entre otras acciones posibles.

La comunicación que es considerada un elemento importante en la evaluación de riesgo, en este contexto es obligada, como parte del proceso regulador. A los solicitantes, se les comunica la decisión reguladora tomada y en caso de rechazo las razones que motivaron la no autorización. La comunicación a pacientes se verifica a través de la evaluación del documento denominado Consentimiento Informado, que también es aprobado durante la evaluación integral de la solicitud de trámite por los evaluadores clínicos y debería ser incluido en el trabajo del evaluador preclínico también, para verificar que el riesgo probable demostrado en la experimentación animal está bien presentado a las personas a incluir en el estudio.

En estos años de perfeccionamiento continuo del trabajo del CECMED, con la adición de la metodología de evaluación de riesgo al análisis preclínico de la autorización de ensayos clínicos y evaluación de trámites de registro, se ha encontrado el modo de sistematizar el análisis caso por caso, con buenos resultados, tan sugerido en la evaluación de medicamentos particularmente biológicos.

Este estilo de trabajo conduce a la necesidad de promover este tipo de análisis en los usuarios, durante la fase de diseño del programa de investigación-desarrollo de nuevos fármacos.

A pesar que desde 1998 en la Maestría de Toxicología Experimental y en el Diplomado de Ensayos Clínicos más recientemente se han incorporado la discusión de estos tópicos, aún no se percibe la influencia de estos enfoques en el programa de evaluación preclínica por parte de los farmacólogos y toxicólogos involucrados en la investigación-desarrollo de nuevos fármacos.

Probablemente para lograr un cambio en el enfoque de los proyectos preclínicos, sea necesario incorporar a estos debates a otros especialistas más relacionados con actividades

directivas en el desarrollo de nuevos fármacos. Se puede concluir que a pesar de que quedan aspectos por mejorar, especialmente los relacionados con la comunicación de los procesos y estrategias de evaluación de los trámites, se puede considerar que se ha encontrado un modo de estandarizar el análisis caso a caso y la evaluación de riesgo-beneficio de los ensayos clínicos, desde el punto de vista preclínico.

Se recomienda difundir el procedimiento de evaluación preclínica de ensayos clínicos mediante publicaciones y conferencias con los patrocinadores de ensayos clínicos y jefes de proyectos de la industria.

### **Referencias Bibliográficas**

1. MINSAP (Cuba). Resolución Ministerial 73/1989 Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los medicamentos. La Habana: MINSAP; 1989
2. MINSAP (Cuba). Resolución Ministerial 178/1991 "Autorización por el CECMED para el inicio de los ensayos clínicos. La Habana: MINSAP; 1991.
3. CECMED(Cuba). PNO 06.009 Edición 01 "Procedimiento para la evaluación preclínica de la autorización de ensayos clínicos. La Habana: CECMED; 2000.
4. Risk Assessment and Toxicology Steering Committee "Risk Assessment approaches used by UK Government for evaluating human health effects of chemicals", Leicester, Risk Assessment and Toxicology Steering Committee 1999
5. Stern PC, Harvey VF, editors. Understanding risk: informing decision in a democratic society. Washigton DC: Committee on Risk Characterization, Committee on Behavioral and Social Science and Education, National Research Council; 1996
6. Proposed guidelines for carcinogenic risk assessmen. Federal Register 1996;61(79): 17960-18011.
7. CECMED(Cuba). Procedimiento para la evaluación preclínica de autorización de inicio y modificación de ensayos clínico". PNO 06.009 edición 02 La Habana: CECMED; 2003
8. CECMED( Cuba). Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos

clínicos. Regulación 21/2000. La Habana: CECMED;2000.

9. MINSAP (Cuba). Regulaciones metodológicas para la evaluación preclínica de medicamentos. Resolución Ministerial 151/1992. La Habana: MINSAP; 1992.

10. MINSAP(Cuba). Buenas prácticas de laboratorio y garantía de calidad en ensayos toxicológicos. Resolución Ministerial 152/1992. La Habana: MINSAP; 1992.

11. OECD. OECD guidelines for testing of chemicals. Section 4: Health Effects, 1992

12. Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. Serie de Informes Técnicos de la OMS. 1973-2000

13. Arcy PFD, Harson DWG, editors. Appendices in Proceedings of The Fourth International Conference on Harmonization; 1997; Brusels: ICH; 1997.

14. CECMED(Cuba).. Procedimiento para la preparación de la documentación de caso estudio PNO 06.020, edición 01. La Habana: CECMED; 2003.

**Recibido:** 15 de agosto de 2003.

**Aprobado:** 30 de septiembre de 2003.

## CUADROS

## Cuadro 1.

<p><b>Información administrativa.</b></p> <p><b>Información químico-farmacéutica:</b> <i>principios activos y otros componentes.</i></p> <p><b>Autorización de inicio de ensayo clínico.</b></p> <p><b>Situación de evaluación de riesgo.</b></p> <p><b>Fundamentación del ensayo clínico.</b></p> <p><b>Evaluación farmacológica:</b> <i>efecto farmacológico principal, mecanismo de acción, farmacología de seguridad.</i></p> <p><b>Farmacocinética</b></p> <p><b>Resumen parcial de evaluación</b></p> <p><b>Evaluación toxicológica:</b> <i>toxicidad aguda, toxicidad por administración reiterada, evaluación de efectos sobre el área reproductiva, evaluación del potencial mutagénico, evaluación del potencial carcinogénico, tolerancia local, otros estudios toxicológicos.</i></p> <p><b>Resumen parcial de evaluación</b></p> <p><b>Evaluación total:</b> <i>calidad del expediente preclínico y aplicación de las buenas prácticas de laboratorio.</i></p> <p><b>Riesgo en las condiciones de uso</b></p> <p><b>Aceptabilidad del riesgo</b></p> <p><b>Autorización o no del ensayo clínico</b></p> <p><b>Bibliografía consultada</b></p> <p><b>Comunicación a los solicitantes</b></p>
--

## Cuadro 2.

<p><b>Modificación de ensayo clínico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción de la modificación solicitada.</li> <li>• Impacto de la modificación en la seguridad al uso del producto.</li> <li>• Aspectos que deben ser experimentalmente evaluados en estas nuevas condiciones de uso del producto.</li> <li>• Riesgo en las condiciones de uso propuestas en la modificación de ensayo clínico</li> <li>• Aceptabilidad del riesgo.</li> <li>• Autorización o no de la Modificación.</li> <li>• Bibliografía consultada.</li> <li>• Comunicación a los solicitantes.</li> </ul>
---

## ACTUALIZACION DE LOS REQUISITOS PARA LA SELECCION DE DONANTES DE SANGRE

Lic. Ma. del Pilar Álvarez Castelló,<sup>1</sup> Lic. Biorikys Yáñez Chamizo,<sup>1</sup> Lic. Digna Fernández Cerdido<sup>1</sup>  
Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>

### Resumen

*La sangre y sus componentes son medicamentos biológicos regulados para garantizar su seguridad, efectividad y calidad. En el donante de sangre pueden concurrir determinadas condiciones físicas en las cuales resulta recomendable no realizar la donación, debido al incremento de riesgos asociados al procedimiento. Estos elementos demuestran la necesidad de mantener una política nacional de selección de donantes de sangre actualizada permanentemente. En Cuba existen mecanismos que permiten el control de la sangre, los componentes sanguíneos y los bancos de sangre, por parte de la Autoridad Reguladora. La política farmacéutica nacional, relacionada con el control estatal de la calidad de los medicamentos, establece estas premisas. En 1997 se dispusieron requisitos oficialmente aprobados para la selección de donantes de sangre, los que son aplicables en todo el país. El presente trabajo actualiza estos requisitos para perfeccionar el proceso de selección de donantes, lo que contribuirá a la obtención de sangre más segura.*

*Palabras claves: DONANTES DE SANGRE, REQUISITOS PARA LA SELECCIÓN DE DONANTES.*

La sangre y sus componentes son medicamentos de origen biológico que deben ser regulados con el propósito de garantizar su seguridad, efectividad y calidad. Pueden ser vehículo de transmisión de diversos agentes infecciosos y/o sustancias nocivas al receptor. La aplicación de una adecuada política de selección de donantes puede contribuir de manera importante a la disminución de este riesgo.

En el donante de sangre pueden concurrir determinadas condiciones físicas en las cuales resulta recomendable no realizar la donación, debido al incremento de los posibles riesgos asociados al procedimiento. De ahí que sea necesario establecer los criterios de invalidez transitoria o permanente que contribuyan a proteger la salud del donante.

La tragedia de componentes sanguíneos contaminados con VIH y VHC en diversas partes del mundo, ha demostrado la necesidad de una vigilancia y control más estrecho respecto a la transfusión sanguínea; es por ello que, en los últimos años, se ha impulsado el desarrollo de ensayos de pesquisaje, con una eficacia en continuo mejoramiento, que conllevan a la reducción de los riesgos de transmisión de virus conocidos. No obstante, el riesgo de los llamados "períodos de ventana" y la posibilidad de que existan resultados de marcadores virales falsamente negativos, aún persiste, por lo que poseer criterios regularmente actualizados para la selección de donantes de sangre, constituye un elemento que contribuye, en gran medida, a minimizar estos riesgos<sup>1</sup>.

En el ámbito internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve, a través de sus mecanismos, instituciones y organizaciones regionales, el uso de sangre cada vez más segura.<sup>2</sup> En cónclaves como la X Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA, en sus siglas en inglés), un tópico permanente es el perfeccionamiento de los mecanismos de control y vigilancia de los derivados de la sangre. En todos los casos, una adecuada política de selección de donantes, constituye una premisa fundamental para el logro de tal objetivo.

Lo antes expuesto, hace ver la necesidad de mantener una política nacional de selección de donantes de sangre actualizada de forma permanente. En Cuba han existido criterios uniformes de selección de donantes, establecidos por instancias del MINSAP relacionadas con las actividades de los bancos de sangre y la medicina transfusional. Al crearse el Centro para el Control Estatal de la Calidad de

Los medicamentos (CECMED) en el año 1989,<sup>3,4</sup> se dio a la tarea de organizar las diferentes actividades para el control de los medicamentos y diagnosticadores de uso humano. En 1994 se iniciaron las actividades para el establecimiento de los mecanismos y requerimientos para ejercer el control de los bancos de sangre. En 1997 se instituyeron, por Resolución Ministerial, los requisitos para la selección de donantes de sangre,<sup>5</sup> los que son aplicables a todos los bancos y centros de extracción del país y que deben ser regularmente actualizados.

El objetivo del presente trabajo fue actualizar estos requisitos para una buena selección de los donantes, lo que contribuirá a la obtención de sangre cada vez más segura.

### Métodos

El proyecto de actualización de la Resolución Ministerial No. 148/97 se elaboró sobre la base de la información publicada en la literatura científica en los últimos 5 años y los criterios de expertos nacionales respecto a los diferentes indicadores a evaluar durante el proceso de selección, tanto desde el punto de vista clínico como del entorno epidemiológico del país.

Se analizaron los aspectos reguladores establecidos para la selección de donantes de sangre en diversos países, tanto de la región como de Europa, Estados Unidos y Canadá.<sup>9,14</sup> Se consideró también, la legislación vigente en el país y las regulaciones más relevantes establecidas por el CECMED para el control de los bancos de sangre y los componentes sanguíneos. Se mantuvo como documento base el Anexo 2 de la Serie de Informes Técnicos No. 840 de la OMS.<sup>1,5-8</sup>

### Resultados y Discusión

El proyecto de actualización de la Resolución Ministerial para la selección de donantes de sangre incluyó diversos aspectos que han sido modificados, para mantener dentro del estado del arte, los criterios para la selección de los donantes de sangre en Cuba. El documento consta de los siguientes acápites:

- Generalidades.
- Definiciones.

- Historia Clínica.
- Inscripción.
- Examen Clínico.
- Autoexclusión.
- Referencias.
- Anexos:
  - Historia Clínica del donante de sangre.
  - Criterios de invalidez transitoria.
  - Causas de invalidez permanente.
  - Modelo para la autoexclusión del donante.
  - Países donde ha sido declarada la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (vECJ).

Los aspectos más relevantes que se modificaron en el documento fueron: la concentración de hemoglobina en sangre para la cual se estableció un valor mínimo de 125 g/L, tanto para mujeres como para hombres, determinado por sulfato cúprico y un nuevo formato de historia clínica que permite realizar el examen médico y la entrevista al donante de mejor forma ya que ofrece una guía de preguntas para el interrogatorio médico que facilita la comprensión de los requisitos. En el cuadro 1 se muestra el nuevo modelo diseñado.

Se revisó el modelo de autoexclusión del donante y se logró que fuera más comprensible que el modelo disponible hasta la fecha, lo que contribuye a un mejor proceso de autoselección y la posibilidad de minimizar riesgos o pérdida de sangre por errores humanos. En el cuadro 2, puede apreciarse este modelo. La autoexclusión permite que un donante, que conoce o considera que su sangre no es segura porque incurre en alguna situación de riesgo, pueda autoexcluirse sin limitarse, ya que de esta forma puede efectuar el acto voluntario y altruista de donar sangre y la misma no va a ser utilizada. En la medida que este modelo sea más comprensible para las personas, se logrará un mejor proceso de autoexclusión y, por tanto, la obtención de sangre más segura.

Fueron revisados y actualizados los criterios de invalidez transitoria y se incorporó como un criterio la permanencia en países donde haya sido declarada la vECJ, a partir de 1980, con un tiempo de invalidez por ello de un año. En el

Cuadro3 pueden apreciarse los criterios de Invalidez transitoria actualizados.

También se revisaron y actualizaron las causas de invalidez permanente. Se incorporó la historia familiar en el donante de la vECJ. En el cuadro 4 se pueden observar las causas de invalidez permanente.

Por último, se incluyó el listado de países donde ha sido declarada la vECJ hasta la fecha, a saber: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte (incluye: Inglaterra, Irlanda del Norte, Escocia, Gales, Islas Man, Islas del Canal, Gibraltar, Islas Malvinas) y Francia.

En estos momentos, el proyecto de Resolución Ministerial se encuentra en fase de aprobación.

Se considera que esta nueva edición del documento permitirá una selección de donantes de sangre más eficiente en el país y proveerá sangre y componentes más seguros a las instituciones hospitalarias, por lo que la actualización de la Resolución Ministerial de selección de donantes contribuirá a una mayor protección de la salud de la población cubana y al fortalecimiento de la red de asistencia médica del país.

El documento contiene elementos novedosos como el nuevo modelo de historia clínica del donante que, además de recoger los datos más relevantes de la persona, constituye una guía para el personal encargado de la selección de donantes en el banco de sangre, con vistas al examen físico y al interrogatorio médico, previo a la donación.

El documento se ha elaborado sobre la base de requisitos internacionalmente establecidos, por lo que su aplicación contribuirá a facilitar la comercialización de los hemoderivados, medicamentos producidos a partir de la sangre humana.

Se puede concluir que en este trabajo se ofrecen requisitos actualizados para la selección de donantes de sangre en Cuba, equiparables a los requerimientos de la OMS y otros internacionalmente vigentes, para proveer sangre más segura y contribuye, asimismo, al fortalecimiento del accionar regulador del CECMED respecto al control de los bancos de sangre y de los componentes sanguíneos destinados a la hemoterapia y a la industria

farmacéutica. Se ha identificado la necesidad de actualización y adiestramiento en el manejo de este documento al personal de los bancos de sangre y centros de extracción de país, relacionado con la selección de donantes, para su adecuada aplicación. Se requiere establecer los modelos de historia clínica y autoexclusión del donante, como modelos oficiales del Ministerio de Salud Pública, de manera que puedan planificarse las necesidades y proveerse las cantidades requeridas a todos los bancos de sangre y centros de extracción del país o equipar a los mismos con las condiciones para su reproducción, sobre la base de sus necesidades.

### Referencias Bibliográficas

1. WHO Expert Committee on Biological Standardization, (43 Report). WHO Technical Report Series 840, 1994, Annex 2. Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. Geneva: WHO Expert Committee;1994.
2. WHO. Safe blood and blood products. Safe blood donation . Module 1.Global programme on AIDS. Geneva::WHO.
3. MINSAP (Cuba). Reglamento de la Ley de Salud Pública. Capítulo XVIII. De la Vigilancia Farmacológica. La Habana: MINSAP; 1988.
4. MINSAP (Cuba). Resolución Ministerial No. 73/1989. Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). La Habana: MINSAP;1989
5. MINSAP (Cuba). Resolución Ministerial 148-97: Requisitos para la selección de donantes de sangre. La Habana: MINSAP; 1997.
6. CECMED (Cuba). Regulación 1/99: Especificaciones de calidad para la sangre humana obtenida por donación. La Habana: CECMED; 1999.
7. CECMED (Cuba). Regulación 6/94: Buenas Prácticas para Bancos de Sangre. La Habana: CECMED; 1994
8. Resolución Ministerial No. 48.Requisitos adicionales para la selección de donantes de sangre. La Habana: MINSAP,2001.

**9.** American Association of Blood Banks. Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 16th edition. EE.UU; 1994.

**10.** Pautas para la organización de un servicio de transfusión de sangre. Ed. W.N. Gibbs y A.F.H. Britten. Ginebra: OMS; 1993.

**11.** The Canadian Red Cross Society. Donor Health Assessment Questionnaire. F020625 04/94. Canada: Red Cross Society; 1994.

**12.** New York Blood Center. Registration/Health History Form. Rev. 6/93.

**13.** Farmacopea Europea 1995. Monografía Plasma Humano para Fraccionamiento.

**14.** Report of a WHO Consultation on Medical and other Products in Relation to Human and Animal Transmissible Spongiform Encephalopathies. Geneva: WHO; 1997.

**Recibido:** 15 de agosto de 2003

**Aprobado:** 15 de octubre de 2003

## CUADROS

**Cuadro 1.** Historia clínica del donante(anverso)

DATOS DEL BANCO DE SANGRE:				
Banco de Sangre: _____				
Código: _____				
Centro de Extracción: __- Código: _____			Unidad Móvil: _____ Código: _____	
DATOS DEL DONANTE:				
1er. Apellido:		2do. Apellido:		Nombre(s):
No. Carnet de Identidad o Carnet Militar:		Sexo:	Edad:	Ocupación:
Dirección (según Carnet de Identidad):				Teléfono:
Historia Clínica:			Fecha:	
<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>				
Estimado donante:				
La sociedad reconoce y agradece su noble gesto de donar sangre. Es nuestro deber proteger su salud, para lo cual disponemos de un personal técnico calificado que le realizará las pruebas necesarias para decidir si puede usted donar sangre sin que esto pueda causar perjuicios a su salud.				
No obstante, debemos informarle que existe un riesgo mínimo de que se produzcan situaciones indeseadas asociadas al procedimiento de donación, entre ellas: hematomas, desvanecimientos, sudoración, mareos y náuseas. Nuestro Centro cuenta con el personal y los medios necesarios para brindar la atención requerida en estos casos.				
Además le informamos que su sangre será analizada para detectar la presencia de indicadores de enfermedades transmisibles mediante la sangre, y en caso de resultar positiva alguna de las pruebas, el resultado le será notificado y su caso será remitido a la especialidad médica correspondiente para su tratamiento.				
Finalmente, le entregaremos un modelo mediante el cual usted puede ayudarnos a determinar si su sangre es segura o si hay factores de riesgo que aconsejen no utilizarla para transfusión. Luego de esta explicación, si está de acuerdo con efectuar la donación, por favor, firme este documento como constancia de su consentimiento.				
Firma del donante:				
Nombre(s) y Apellidos del Responsable de inscripciones:				Firma:
Revisado (Aseguramiento de la Calidad):		Firma:	Fecha:	

## CUADROS

**Cuadro 1 (cont.).** Historia clínica del donante (reverso)

DATOS CLÍNICOS:			
Indicador:		Intervalo de Aceptación:	Resultado de la medición:
Peso		No menor de 50 Kg. (110 lb.)	
Pulso		Entre 50 y 100 pulsación/min.	
Temperatura (T)	Sublingual	35 < T 37,5 °C	
	Axilar	35 < T 37,0 °C	
Tensión Arterial	Sistólica	Entre 90 y 180 mm Hg	
	Diastólica	Entre 60 y 90 mm Hg	
	Diferencial	No menor de 40 mm Hg	
Hemoglobina	Mujeres y Hombres	Hb >125 g/L	
Examen Clínico:			
Grupo sanguíneo: ABO: Rh:	Serología:	Ac. Atípicos:	SUMA:
INTERROGATORIO:			
¿Está o ha estado sujeto a reclusión penitenciaria durante el último año?		¿Presenta otra enfermedad infecciosa? ¿Cuál?	

## CUADROS

**Cuadro 1 (cont.).** Historia clínica del donante (reverso)

¿Se encuentra tomando medicamentos? ¿Cuáles?		¿Tiene Ud. contacto actualmente con alguna persona que esté padeciendo de alguna enfermedad febril?		
¿Estuvo embarazada en los últimos seis meses?		¿Tiene antecedentes familiares de vECJ?		
¿Padece Ud. de anemia?		¿Padece de hipotiroidismo o hipertiroidismo?		
¿Padece de alcoholismo crónico?		¿Padece de glomerulonefritis aguda?		
¿Padece de epilepsia o convulsiones?		¿En los últimos 6 meses ha padecido de tromboflebitis?		
¿Ha sido sometido recientemente a cirugías dentarias?		¿Padece Ud. de diabetes controlada mediante dieta?		
¿Ha sido sometido recientemente a extracciones dentarias u otras intervenciones de cirugía menor?		¿Padece Ud. de diabetes insulino-dependiente?		
¿Ha sido sometido a intervenciones de cirugía mayor?		¿En el último año ha sufrido trombosis venosa profunda de los miembros inferiores?		
¿En el último año le han hecho tatuajes, acupuntura, perforación de orejas u otros, ha sufrido pinchaduras accidentales con aguja de inyección o ha estado en contacto con sangre infectada?		¿Padece Ud. de retinosis pigmentaria, enfermedades cardio-vasculares, del SNC, inmunes, neoplásicas, renales crónicas o hematológicas malignas?		
¿Tuvo pérdida de peso inexplicable, manchas rosadas en la piel, fiebre por más de 10 días, sudores nocturnos, diarreas, manchas blancas en la boca, ganglios grandes?		¿Padece de enfermedades gastrointestinales que dificulten la asimilación de hierro y ácido fólico, cirrosis hepática, hepatitis B y hepatitis C?		
¿Padece o ha padecido recientemente enfermedades de transmisión sexual?		¿Ha padecido en los últimos 6 meses de úlcera péptica?		
Nombre(s) y Apellidos del Médico:			Firma:	

## CUADROS

**Cuadro 2.** *Autoexclusión del donante*

<p><b>C O N F I D E N C I A L</b>  <b>AUTOEXCLUSION DEL DONANTE</b></p>	
H.C. No.	
<p>Algunas personas pueden sentirse obligadas a donar sangre aún cuando la misma no reúna todos los requisitos de seguridad, debido a la presencia de factores de riesgo, lo que conduce a la posibilidad de perjudicar a quien la reciba. A continuación exponemos diferentes situaciones que pueden representar un peligro de transmisión de infecciones para quien reciba su sangre. Lea detenidamente la información que se le brinda, analice su caso y marque al final con una X la opción que considere más adecuada. Su respuesta será totalmente confidencial y Ud. recibirá su tarjeta de donante aunque su sangre no sea utilizada para transfusión.</p>	
1	Está Ud. enfermo de SIDA o lo sospecha.
2	Realiza Ud. el sexo no protegido con parejas ocasionales.
3	Es Ud. hemofílico o ha recibido tratamiento con factores de la coagulación.
4	Consume o ha consumido drogas inyectables no prescritas por un médico.
5	En los últimos 12 meses ha tenido relaciones sexuales con alguna persona que presente alguna de las características anteriores.
<p>UNA VEZ ANALIZADA LA INFORMACIÓN ANTERIOR,</p> <p>CONSIDERO QUE MI SANGRE:</p>	
<input type="checkbox"/>	PUEDE SER UTILIZADA
<input type="checkbox"/>	NO DEBE SER UTILIZADA

## CUADROS

**Cuadro 3.** Criterios de invalidez transitoria de donantes de sangre

<b>CRITERIOS DE INVALIDEZ TRANSITORIA</b>	
<b>CAUSAS</b>	<b>PERIODO DE INVALIDEZ</b>
Embarazo y lactancia	No se acepta
Partos recientes y abortos	Seis meses
Legrados	Seis meses
Cirugía menor	Tres meses
Cirugía mayor	Seis meses
Fracturas	Hasta su recuperación
Tratamiento dental Cirugía Extracciones	Tres meses Tres días
Transfusiones o uso de hemoderivados	Un año
Contacto con sangre infectada	Un año
Acupuntura, tatuajes, perforación del lóbulo de la oreja, nasal u otras realizados sin condiciones de asepsia	Un año
Úlcera péptica	Seis meses después de curado
Enfermedades respiratorias Asma Gripe Tuberculosis	Durante la crisis Hasta eliminar los síntomas Dos años después de curado
Afecciones o lesiones de la piel	Si es generalizada o interesa el sitio de la punción, hasta su curación
Enfermedades infecciosas Amigdalitis, meningitis, forunculosis, leptospirosis Sarampión, parotiditis, varicela Mononucleosis infecciosa, paludismo Toxoplasmosis Hepatitis A Contactos de enfermos de hepatitis A Contactos de enfermos o portadores de hepatitis B, C, o no precisada	Hasta su recuperación Un mes Dos años Tres años Tres años Tres meses Un año
Ictero no diagnosticado	No se acepta
Diabetes controlada mediante dieta	A criterio médico
Enfermedades febriles y sus contactos	Un mes
Visita a áreas endémicas de paludismo	Un año

## CUADROS

**Cuadro 3.** *Criterios de invalidez transitoria de donantes de sangre (continuación)*

<b>CRITERIOS DE INVALIDEZ TRANSITORIA (CONTINUACION)</b>	
<b>CAUSAS</b>	<b>PERIODO DE INVALIDEZ</b>
Enfermedades de transmisión sexual Gonorrea y sífilis Herpes genital, uretritis no específica	Un año después de curado Hasta su recuperación.
Medicamentos	A criterio médico
Vacunaciones Rabia (tratamiento post-exposición) Vacunas de virus atenuados Vacunas de virus inactivados, bacterias muertas, toxoides, BCG, Meningococo, Leptospira, Hepatitis B Hepatitis B (conjuntamente con gamma Anti-B) Toxoide tetánico (conjuntamente con gamma antitetánica)	Un año después de la última dosis Un mes Setenta y dos horas  Un año Un año
Anemia	Después de curado
Enfermedades del tiroides Hipotiroidismo  Hipertiroidismo	Sólo se aceptarán si están compensados bajo tratamiento Dos años después de suspendido el tratamiento
Glomerulonefritis aguda	Cinco años después de la curación
Trombosis venosa profunda de los miembros inferiores	Un año
Tromboflebitis	Seis meses
Reclusión penitenciaria	Durante el período de reclusión y hasta un año después de la salida
Contacto sexual con personas incluidas en las categorías de riesgo	Seis meses
Otras entidades no comprendidas en las anteriores y que a criterio del personal encargado de la selección del donante constituyan un riesgo de transmisión mediante la sangre	A criterio médico
Residencia por un período mayor de seis meses, de forma continua o acumulativa, en los países donde haya sido declarada la nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt Jacob (vECJ), a partir de 1980. (véase Anexo 5)	Indefinido

CUADROS

**Cuadro 4.** *Causas de invalidez permanente*

CAUSAS DE INVALIDEZ PERMANENTE	
- Retinosis pigmentaria	- Enfermedad de Chagas; permanencia en área endémica de Chagas
- Enfermedades cardiovasculares	- Brucelosis
- Enfermedades del SNC	- Diabetes controlada con insulina o medicamentos orales
- Enfermedades inmunes	- Tratamiento con hormonas hipofisarias de origen humano
- Enfermedades neoplásicas	- Historia familiar de la nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt Jacob (vECJ)
- Enfermedades renales crónicas	- Transplantes de cualquier tipo incluyendo aloinjertos de piel
- Enfermedades hematológicas malignas	- Mutilaciones de grandes miembros
- Enfermedades respiratorias severas	- Resección total de estómago, bazo, riñón o intestino
- Enfermedades gastrointestinales que dificulten la asimilación de hierro y ácido fólico	- Alcoholismo crónico
- Convulsiones en la adultez, epilepsia	- Una donación sospechosa de haber causado infección en el receptor
- Cirrosis hepática	- Vitiligo
- VIH 1/2 (Se incluyen los clasificados indeterminados)	
- HTLV I/II (Se incluyen los clasificados indeterminados)	
- Hepatitis B	
- Hepatitis C	

# Trabajo Experimental

---

## RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DEL PROGRAMA NACIONAL DE INSPECCIONES / AUDITORIAS A ENSAYOS CLÍNICOS CON VACUNAS

Dra. Lídice Fernández Gutiérrez,<sup>1</sup> MSc S. Deybis Orta Hdez,<sup>1</sup> Dra. Judith Cartaya López<sup>1</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>

### Resumen

*El incremento de los estudios clínicos requiere de la realización de inspecciones para comprobar diferentes aspectos. El objetivo de este trabajo fue evaluar los resultados de la aplicación del programa nacional de inspecciones/auditorias a ensayos clínicos con vacunas y el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas. Para ello se realizó revisión bibliográfica de documentos y análisis cualitativo y cuantitativo de las inspecciones realizadas desde enero de 2001 hasta junio de 2003. La información recopilada permitió caracterizar la actividad de inspecciones a estos ensayos clínicos e identificar las deficiencias detectadas. Se realizaron 5 inspecciones, todas en la etapa de ejecución del ensayo. Existieron dificultades con el manejo y control del producto en investigación y con la cadena de frío; incumplimiento de lo que se planifica en el protocolo y poco dominio de las funciones del monitor, en algunos casos. Se detectaron criterios favorables acerca de la aplicación del citado programa a los ensayos clínicos con vacunas.*

*Palabras claves: INSPECCIONES/AUDITORIAS A ENSAYOS CLINICOS, BUENAS PRACTICAS CLINICAS, ENSAYOS CLINICOS.*

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) estableció el Programa Nacional de Realización de Inspecciones (PNRI) a ensayos clínicos en el 2001 el cual precisa una planificación metodológica para la ejecución de las mismas como cierre al círculo de calidad en la evaluación de los estudios clínicos que se autorizan<sup>1</sup> y como garantía del cumplimiento de los principios de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) que tratan de

- asegurar que los ensayos clínicos se realicen de acuerdo con los postulados, éticos internacionalmente aceptados y que salvaguarden los derechos de los sujetos que voluntariamente deciden participar en un proyecto de investigación biomédica

- garantizar la autenticidad y exactitud de los datos producidos en los proyectos de

investigación para asegurar credibilidad

- establecer las bases para el reconocimiento mutuo de los resultados de los ensayos clínicos por parte de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM) de los diferentes países que permita intercambiar información.

Con el PNRI se evalúa el cumplimiento sistemático de las BPC en las diferentes instituciones involucradas en la realización de ensayos clínicos, así como el grado de cumplimiento de las responsabilidades de las partes: promotores, investigadores, monitores, instituciones y los comités de ética, tanto de investigación científica como de revisión, y el nivel de conocimiento acerca de la temática y el contexto obliga a los que participan en el ensayo al mejoramiento continuo de su actividad.<sup>2-4</sup>

Con la implantación de este programa se impulsa por un lado el perfeccionamiento de la estrategia de evaluación clínica de los productos en investigación y por otro lado se establece un compromiso implícito de los promotores (industria biofarmacéutica, centros de Investigación-producción) en lo que respecta a la divulgación, promoción, educación, y cumplimiento de las BPC en todo el personal que se involucra en la planificación de los ensayos clínicos lo que asegura la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en el mismo.<sup>5-7</sup>

Los productos biológicos, en particular las vacunas forman parte del acelerado proceso de investigación-desarrollo que tiene la industria biofarmacéutica por lo que valorar el cumplimiento de las BPC fortalece el proceso de la estrategia de evaluación clínica en los nuevos productos lo que trae aparejado un

incremento en las exigencias y rigor científico en la evaluación de las mismas y la necesidad de que el personal involucrado en esta actividad conozca los documentos, normativas, regulaciones, aspectos éticos, técnicos, metodológicos, legales y administrativos necesarios para su evaluación.<sup>8-11</sup>

En los años 2001, 2002 y hasta junio del 2003 se realizaron un número considerable de ensayos clínicos con diferentes productos en investigación, particularmente en vacunas, que requirieron de la realización de auditorias para comprobar acerca de la adherencia al protocolo, cumplimiento de las BPC y de los requisitos reguladores vigentes, de ahí que el objetivo fundamental de este trabajo fue, profundizar en el comportamiento de las BPC en las inspecciones realizadas a ensayos clínicos con vacunas ejecutados entre 2001 y hasta junio 2003.

Se realizaron 2 tareas esenciales: caracterizar cualitativamente y cuantitativamente la actividad de inspecciones a estos ensayos clínicos y describir las principales deficiencias encontradas según responsabilidades de las partes.

## **Métodos**

Se tomaron en consideración los resultados de los informes finales de 5 inspecciones realizadas a ensayos clínicos con vacunas, en diferentes fases de realización que incluyeron 4 productos en investigación.

Todas las inspecciones fueron realizadas en etapa de ejecución, o sea una vez iniciado el ensayo (luego de la inclusión del primer sujeto en el estudio), 4 durante la administración de las vacunas y en la posvacunación 72 h después para evaluar Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) y una durante el seguimiento (la extracción de la primera muestra de sangre), para verificar el cumplimiento de la BPC con la documentación que se generó durante la realización del estudio y de los aspectos administrativos y logísticos de los ensayos.

A continuación se describen las etapas y procedimientos aplicados en este estudio de acuerdo con las tareas planteadas.

- Revisión bibliográfica de regulaciones,

requisitos, guías y normativas relacionadas con ensayos clínicos, BPC, PNRI.

- Análisis cuantitativo de las inspecciones realizadas a los ensayos clínicos autorizados en vacunas desde 2001 hasta junio 2003.

- Análisis cuantitativo de las inspecciones realizadas a los productos en investigación (vacunas) en etapa pre-registro desde 2001 hasta junio 2003.

- Análisis cualitativo y cuantitativo de los informes finales de las inspecciones, realizadas a ensayos clínicos en vacunas en el período comprendido entre 2001 y hasta junio 2003. Se tuvieron en cuenta para ello las siguientes variables:

- Producto en investigación.
- Fase del estudio.
- Característica del estudio y aplicación de BPC.
- Etapas de realización de las inspecciones.

- Evaluación clínica cuantitativa y cualitativa de los informes finales de las inspecciones a ensayos clínicos en vacunas realizados en el período desde 2001 hasta junio de 2003 con la identificación y análisis de las deficiencias detectadas en las mismas, según responsabilidades de las partes y teniendo en consideración el grado de cumplimiento de las BPC.

- Revisión de informes finales de las inspecciones realizadas para evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Producción y de Laboratorio.

- Revisión del PNO: metodología para la ejecución de inspecciones a ensayos clínicos y la correcta elaboración de los informes finales con la inclusión, de forma clara, de las no conformidades en sus conclusiones.

- Valoración de las principales deficiencias detectadas en los estudios evaluados a punto de partida el programa y los resultados de las inspecciones.

- Toda la información recopilada se ordenó, tabuló y graficó para su mejor comprensión.

## **Resultados y Discusión**

La información obtenida luego del análisis cualitativo y cuantitativo de la actividad de autorización y modificación de ensayos clínicos (AEC MOD) por el CECMED, se resumen en varias tablas y gráficos que muestran el comportamiento de los trámites de AEC MOD para las vacunas profilácticas, en el período que comprende de 2001 al 2003.

La estrategia de la evaluación clínica para los productos en investigación, o para los medicamentos a los que se les propone una nueva indicación, vía de administración, esquema posológico, u otra actividad terapéutica, reviste una gran importancia para obtener el registro del producto, en el menor tiempo, con mayor eficiencia en la planificación de los estudios y una calidad y exigencia en las Buenas Prácticas, que permiten el reconocimiento de los resultados obtenidos por las diferentes ARM de otros países. Todo esto se comprueba mediante la inspección a las Buenas Prácticas de Producción y Laboratorio (BPP y Laboratorio) en la etapa de desarrollo del producto y la inspección para comprobar BPC cuando se están realizando los ensayos clínicos.

El resultado de este trabajo es el reflejo de la generalización del PROGRAMA NACIONAL DE AUDITORIAS que se viene aplicando desde el 2001. De manera integral se reflejan las actividades y se cuantifican y califican para su exposición.

La información obtenida del análisis cuantitativo de la realización de inspecciones a los diferentes tipos de trámites de autorización de ensayos clínicos realizados con vacunas profilácticas en el período que se analiza, se resume en la tabla 1.

Los resultados de la revisión y análisis efectuados están referidos a la totalidad de los tramites autorizados, en vacunas, en los años 2001-junio 2003 respectivamente y al total de las inspecciones realizadas a los mismos en este periodo.

Se destaca que entre el 2001 y el 2002 hubo un incremento de los tramites autorizados, de 5 a 8, prácticamente se duplicaron, lo que permitió realizar una valoración positiva del trabajo realizado en el proceso de evaluación clínica de los productos en investigación que se desarrollan en el país, así mismo se destaca que el numero de inspecciones realizadas se triplicaron en el 2002 en relación con el 2001, como resultado de la necesidad de dar estricto cumplimiento al PROGRAMA NACIONAL DE AUDITORIAS/INSPECCIONES para evaluar el cumplimiento y la implementación de las BPC y de los requisitos

reguladores vigentes. De esta manera, la información generada en el ensayo clínico tiene calidad e imparcialidad y los resultados obtenidos son confiables, comparables, aceptables y creíbles a los niveles internacionales mas exigentes.

Hasta junio del 2003 sólo se había autorizado un ensayo clínico en vacunas, sin embargo se encuentran en trámites de evaluación un total de 6 ensayos entre solicitudes de modificaciones y autorizaciones, lo que representará para el segundo semestre del año una cifra considerable de inspecciones a realizar a estos de productos, en especial a los que tienen un grado de novedad establecido (nuevas combinaciones, nuevo adyuvante, nueva posología).

Otro de los aspectos mas reconocidos y señalados en la literatura internacional en los últimos años, aborda la temática del cumplimiento de las Buenas Prácticas en general en toda la etapa de desarrollo del producto en investigación, en este sentido en el CECMED se ha venido trabajando desde el año 2000, (en respuesta a la recomendación de la inspección de la OMS para el proceso de aceptabilidad de la vacuna de la hepatitis) y en la actualidad el marco regulador se completa con la aprobación de las Buenas Prácticas para Productos Farmacéuticos en Investigación, como anexo a las Buenas Prácticas de Producción vigentes (BPP).

La Tabla 2 muestra el análisis cuantitativo de las inspecciones realizadas a los productos en investigación, en particular vacunas, en la etapa pre-registro en el período 2001-junio 2003, estas 2 inspecciones a una vacuna novedosa en desarrollo que se encuentra en la actualidad en tramites para su registro, permitió incorporar nuevos elementos en el proceso evaluativo de un producto en investigación, antes de solicitar el registro sanitario.

Para este trabajo se identificaron, clasificaron y cuantificaron las inspecciones realizadas a los diferentes tipos de tramites autorizados en vacunas en el periodo 2001- junio 2003. Se realizó un análisis exhaustivo de los informes finales de las inspecciones que se han realizado En este periodo, para evaluar el conocimiento de las BPC en las diferentes instituciones y se

clasificaron según producto en investigación, fase, características del estudio y etapas de realización, como se observa en la tabla 3.

El total de inspecciones realizadas a ensayos clínicos fue de 5, y en estas se comprobó que existían 4 productos en investigación que están transitando por diferentes fases de estudio, fase I-1, fase I/II-1, fase II-2, fase III-1, lo que exigió una proyección inmediata de la ARM, hacia la preparación y fortalecimiento de la actividad, con el fin de dar seguimiento al control de estos estudios, ejercer los más elevados niveles de exigencias en la calidad de los ensayos clínicos y comprobar sistemáticamente el grado de cumplimiento de las BPC.

La mayoría de los estudios inspeccionados fueron multicentros excepto uno que fue monocentro, todos los ensayos fueron controlados, aleatorizados y a ciegas, como corresponde generalmente con las fases y diseños de los mismos, esto lleva implícito gran complejidad en su realización e involucra la participación de un mayor número de sujetos, investigadores, promotores, monitores e instituciones.

Por lo tanto obligó a trabajar en la preparación y entrenamiento para garantizar profesionales capacitados en la organización y realización de actividades científico-técnicas para divulgación, promoción y extensión de la política de calidad en la investigación clínica y en la presentación y publicación de los resultados en el ámbito nacional e internacional. Poder definir, cuantificar, agrupar y clasificar las deficiencias detectadas en la etapa de ejecución de los ensayos clínicos con vacunas, se puede considerar un éxito de este trabajo, pues permitió identificar procesos generales y limitaciones en el desarrollo de las inspecciones que favorecerán, obviamente, parte de las proyecciones futuras de la actividad.

En el cuadro 1 se describen y cuantifican las deficiencias clasificadas en inherentes al promotor, de acuerdo con el grado de responsabilidad que se establece en las BPC vigentes. Se demostró que aún existen dificultades con el manejo y control del producto en investigación, su etiquetado y rotulado, así como con el almacenamiento y control de la cadena de frío.

En lo que respecta a las deficiencias encontradas que fueron inherentes al investigador, se muestran en el cuadro 2, están relacionadas en primera instancia con la no adherencia al cumplimiento de lo que se planifica en el protocolo, en algunos casos por desconocimiento y poco manejo del protocolo y en otros por no tener previstas las condiciones para desarrollar la logística y las consideraciones prácticas que se establecen en cada uno de los estudios. Se demostró además que existen aún problemas con la implementación de las BPC en los sitios de la investigación y con su control rutinario.

Por último se identificaron las deficiencias inherentes al monitor del estudio como se observa en el cuadro 3, en este caso es evidente que las funciones que se establecen para esta figura en el ensayo clínico, no se dominan en todos los casos, pues las debilidades en el trabajo de los monitores se reflejan en particular en todos los casos anteriores. De hecho, las deficiencias que se detectan y que no se les comunican y controlan a los investigadores en las visitas de seguimiento de monitoreo, son las principales causas de incumplimiento de BPC para el investigador y el promotor y obviamente se registran mediante los informes del monitoreo.

Todos los elementos expuesto hasta el momento, constituyen la respuesta al cumplimiento del Programa Nacional de Inspecciones a Ensayos Clínicos, sin embargo no se refleja en estos resultados algunos aspectos que resultan de gran interés pues sólo se constatan en el diario quehacer de una inspección.

Cuando se avisa sobre la realización de una inspección a un ensayo clínico, se desencadenan una serie de hechos y actividades que en general redundan en beneficios para el éxito del estudio, entre otras se pueden mencionar:

- Mejora la dedicación y preparación de los investigadores, monitores, promotores y el resto del personal que participa en un ensayo clínico.
- Aumentan las visitas de monitoreo por parte

del promotor.

- Mayor preocupación y ocupación de los directivos a las diferentes instancias para controlar y evaluar las actividades de los ensayos clínicos previo a la realización de las inspecciones.
- Entrega de recursos en mayor cuantía y optimización de los mismos, para garantizar el cumplimiento de lo establecido en el protocolo del estudio.
- Identificación de problemas y soluciones a estos que en ocasiones provocan incumplimiento de las BPC.

Por todo esto se considera que la importancia y relevancia que tiene un buen trabajo y dedicado por parte de los monitores, así como la adquisición de nuevos conocimientos y aplicación de lo establecido en las BPC, puede contribuir muy favorablemente al mejoramiento continuo de la calidad de los ensayos clínicos. En este tipo de estudios, que en general se ejecutan en niveles primarios de atención con la participación de diferentes tipos de instituciones (municipios de salud, higiene y epidemiología, hospitales, policlínicos, médicos de familia) e involucran cientos y hasta miles de personas, en la mayoría de los casos niños, se requiere una actividad de monitoreo bien planificada, diseñada para dar respuesta oportuna a cualquiera de los inconvenientes que se pudieran presentar y con retroalimentación rápida y permanente a los investigadores y promotores para dar solución rápida a los problemas.

Finalmente se puede concluir que se demostró el valor que tiene la realización de la evaluación clínica previa a la autorización o modificación de un ensayo clínico y la ejecución de las inspecciones a los ensayos clínicos autorizados, pues las deficiencias que se detectaron en esta actividad sirvieron para retroalimentar a promotores, investigadores, monitores, comité de ética y especialistas de los centros coordinadores de los ensayos clínicos, para que conozcan sobre qué aspectos deben dirigir los esfuerzos en el cumplimiento de la implementación de las BPC en Cuba.

Se valoró cuali-cuantitativamente los conocimientos y aplicación de las BPC en las diferentes instituciones en las que se planifican

y ejecutan ensayos clínicos en vacunas. Se detectaron criterios favorables acerca de la aplicación del Programa Nacional de Auditorías/Inspecciones a ensayos clínicos, por las posibilidades que brinda a la ARM y a las partes involucradas, no sólo de detectar las deficiencias, sino de poner en marcha planes de acción para eliminarlas y trabajar para el completamiento de su implementación.

Se recomienda continuar evaluando el cumplimiento del Programa Nacional de Auditorías/Inspecciones a ensayos clínicos con la inclusión de otros tipos de productos biológicos y divulgar los resultados a todas las instituciones vinculadas con esta actividad (promotores, investigadores, monitores) para promover, estimular y garantizar el cumplimiento de las BPC.

## Referencias Bibliográficas

1. Guidelines on the Efficacy of medicinal products for human use issued by CPMP/efficacy working party. 1995/1996. Ed. Ergon S.A. ISBN 84 86 754 92 5. España, Madrid; 1996.
2. Orta SD, Sánchez CA, Pérez RO, Sánchez R. Regulación No. 21-2000. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba: CECMED; 2000.
3. Orta SD, Ortega G. Regulación No. 26-2000. Requerimientos para Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes. La Habana, Cuba: CECMED; 2000.
4. CECMED. Resolución Ministerial 165 / 2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: CECMED; 2000.
5. Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica. (BPC). Biomedical Systems. El medicamento, I+D. Investigación Clínica N° 2. España, Barcelona: ICH; 1997.
6. New printing of Revised April 1, 1998. Code of Federal Regulations. Good Clinical Practice. Parts 50, 54, 56, 312, 314 Plus ICH Guidelines as adopted by the FDA. RegStart. Building Better Researchers. EE.UU. Washington; 1998.

**7.** EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on Clinical evaluation of New Vaccines. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London, England:EMEA; 1998.

**8.** ICH. Harmonised Tripartite Guideline. Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. Draft Consensus Guideline. London, England:ICH; 1995.

**9.** ICH. Harmonised Tripartite Guideline. General Considerations for clinical trials: released for consultation at step 2 of the ICH Process on 7 November 1996 by the ICH Steering Committee.. London, England:ICH; 1996.

**10.** CECMED.PNO 06.019. Metodología para realización de Auditorías a Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba: CECMED; 2000.

**11.** Orta SD. La evaluación clínica-farmacológica. Caracterización e impacto regulador en los ensayos clínicos y registro de medicamentos (disertación). La Habana, Cuba: CECMED; 2001.

**Recibido:** 15 de agosto de 2003

**Aprobado:** 30 de octubre de 2003

## TABLAS

**Tabla 1.** Trámites de AEC en vacunas y auditorías realizadas

TIPO DE TRÁMITE	AÑOS					
	2001		2002		2003	
	TRÁMITES	AUDIT.	TRÁMITES	AUDIT.	TRÁMITES	AUDIT.
AEC	4	-	6	2	1	1
MOD AEC	1	1	2	1	-	-
TOTAL	5	1	8	3	1	1

**Tabla 2.** Inspección de cumplimiento de BPP a productos en investigación (vacunas) en etapa pre-registro.

Año	Producto en Investigación	Fase	Etapa	Conclusiones
2001	*HIB (adultos sanos)	I	Conjugación y conformación final del producto	Cumplimiento aceptable de BPF
2002	HIB (4-5 años) (Lactantes)	II I	Investigación desarrollo (Ensayos Clínicos)	Cumplimiento aceptable de BPF

\* Vacuna contra el *Haemaphysillus influenzae*

## TABLAS

**Tabla 3.** Resumen del análisis cualitativo y cuantitativo de los informes finales de inspecciones a ensayos clínicos

PRODUCTO EN INVESTIGACION	FASE	CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	ETAPA
DPT / HB (2001)	I/II	Multicentro, controlado, aleatorizado, a ciegas	Ejecución y posterior a la vacunación 72 horas
HIB Niños de 4 y 5 Años (2002)	I	Multicentro, controlado, aleatorizado, a doble ciegas	Ejecución y posterior a la vacunación 72 horas
DPT HIB POLIO (2002)	III	Multicentro, controlado, aleatorizado, a doble ciego	Ejecución, durante la obtención de la muestra de sangre
HIB Lactantes (2002)	II	Multicentro, controlado, aleatorizado, a doble ciegas	Ejecución y posterior a la vacunación 72 horas
Candidato Vacunal contra el Cólera (2003)	II	Monocentro, controlado, aleatorizado, a doble ciegas	Ejecución y posterior a la vacunación 72 horas

## CUADROS

**Cuadro 1.** Principales deficiencias encontradas en los informes finales de las inspecciones de ensayos clínicos relacionadas con el promotor ( 2001-3)

<b>Inherentes al Promotor</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Utilización de lotes no autorizados (3).</li> <li>● Deficiencias en etiquetas y rotulados del producto y las muestras (3).</li> <li>● Deficiente control del producto en investigación (Registros, PNO) (2).</li> <li>● Almacenamiento inadecuado del producto en investigación (1).</li> <li>● Documentación y registros incompletos, ausentes o mal llenados (5).</li> <li>● Falta del control de temperatura en el almacenamiento de las muestras (Registro, Cadena de frío) (3).</li> <li>● Deficiencia en la organización y logística en el terreno para la ejecución del ensayo (1).</li> <li>● Falta de preparación del personal (profesional, técnico y de servicios) involucrados en la ejecución del ensayo (1)</li> </ul>

**Cuadro 2.** Principales deficiencias encontradas en los informes finales de las inspecciones de ensayos clínicos relacionadas con el investigado (2001-3)

<b>Inherentes al Investigador</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Deficiencia en el llenado de los Cuadernos de Recogida de Datos y Registros (5).</li> <li>● Desconocimiento de las modificaciones aprobadas en el protocolo en la documentación del estudio (4).</li> <li>● Incompleta la carpeta del investigador (3).</li> <li>● Faltan los procedimientos del personal técnico que participa en el estudio (3).</li> <li>● Desconocimiento de algunos aspectos del Consentimiento Informado, Utilización del no aprobado (3).</li> <li>● Errores en los listados de inclusión (2).</li> <li>● Fallas en la aleatorización (2).</li> <li>● Mala utilización del producto de referencia en el estudio (1).</li> <li>● No concuerdan los investigadores participantes con los declarados en el protocolo aprobado (1).</li> <li>● Falta el archivo de la documentación (1).</li> <li>● Falta de consistencia en los métodos para solucionar los problemas (1).</li> </ul>

## CUADROS

**Cuadro 3.** Principales deficiencias encontradas en los informes finales de las inspecciones de ensayos clínicos relacionadas con el monitor (2001-3)

Inherentes al Monitor
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mal llenado y mal manejo de los CRD y de la documentación generada antes, durante, y después del ensayo (5)</li><li>• Faltan Curriculum Vitae de los investigadores (3).</li><li>• Fallas en la aleatorización (2).</li><li>• Errores en los documentos del CEIC (procedimientos, firmas y cuños) (2).</li><li>• Falta el informe de notificación de las Auditorías, en la Carpeta (1).</li><li>• No están registradas las visitas de monitoreo antes, al inicio ni durante la ejecución del ensayo (1)</li><li>• Falta de consistencia en los métodos para solucionar los problemas (1).</li><li>• Falta de preparación del personal (profesional, técnico y de servicios) involucrados en la ejecución del ensayo</li></ul>

## ESTANDARIZACION DEL ENSAYO DE POTENCIA *in vivo* PARA LA VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE

Lic. Mario Landys Chovel Cuervo, <sup>1</sup> Dr. Juan Miguel Figueroa Medina, <sup>1</sup> Téc. Vicente Perdomo<sup>1</sup>  
Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>

### Resumen

*Los trastornos asociados al virus de la hepatitis B, se han visto reducidos gracias a la acción de la vacunación, particularmente por la utilización de vacunas obtenidas por técnicas del ADN recombinante. El ensayo de potencia in vivo ha jugado un rol decisivo en el control de la calidad de esta vacuna, de ahí el interés en desarrollar este trabajo a fin de estandarizar el método tradicional para la determinación de la potencia o actividad de esta vacuna. Se asumieron diversos estudios que permitieran sustituir este método por otros menos costosos, variables y prolongados. Para ello se realizaron evaluaciones de parámetros confirmadores de la correcta implementación del ensayo in vivo y estudios de correlación con otros ensayos in vitro e in vivo. Se obtuvieron buenos resultados que permitieron adoptar como método oficial para la liberación de lotes de vacuna el ensayo in vitro que se diseñó.*

**Palabras claves:** VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE; ENSAYO DE POTENCIA IN VITRO; ENSAYO DE POTENCIA IN VIVO.

La hepatitis B es causada por el virus de la enfermedad (VHB), prototipo de la familia Hepadnaviridae, que agrupan varios virus de ADN hepatotrópicos, que infectan al hombre, otros mamíferos y aves. Estos virus poseen una estructura y biología semejantes, caracterizadas por una morfología común del virión, una producción en exceso de las partículas de antígeno de superficie, una organización del genoma similar y un relativo hepatotropismo. El virus es transmitido a través de la sangre o fluidos contaminados, tales como semen, secreciones vaginales, saliva y otros. En la actualidad se conocen como vías de transmisión fundamentales la infección perinatal, parenteral/percutánea y sexual. Luego de un período de incubación prolongado, que puede ser hasta de 6 meses, la infección por VHB puede dar lugar a manifestaciones clínicas de grado variable. En

las formas ligeras, los síntomas semejan una gripe banal. El cuadro típico de hepatitis se caracteriza por astenia, ictericia, vómitos y dolor en el hipocondrio derecho. En muchos casos, la infección cursa de modo subclínico y asintomático y el individuo afectado es detectado durante estudios de rutina de la sangre. En algunos pacientes, la afección puede seguir un curso fulminante y muchas veces fatal, con muerte por daño hepático extenso.

La actividad de linfocitos T citotóxicos (LTC) tiene el papel principal en la eliminación del VHB, son reclutados en el hígado para destruir los hepatocitos infectados que expresan, en su superficie, antígenos virales, en asociación con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I. En pacientes con infección aguda autolimitada se observa una vigorosa respuesta de los LTC dirigida contra epítopes del core, envoltura y polimerasa viral. No obstante, se ha demostrado que el grado de protección contra la enfermedad está más bien asociado al desarrollo de anticuerpos IgG contra el principal marcador viral, el antígeno de superficie del VHB (AgsHB).

Los trastornos asociados al virus de la hepatitis B, enfermedad de gran prevalencia en todas las áreas geográficas del planeta, se han visto reducida en las últimas décadas en el ámbito mundial, gracias a la acción de vacunas de diversa naturaleza, particularmente aquellas obtenidas por las técnicas de ADN recombinante, a través de las cuales es clonado el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en sistemas hospederos muy eficientes como las levaduras *Saccharomyces cerevisiae* y *Pichia pastoris*.

Los resultados de los estudios clínicos controlados de una vacuna recombinante, obtenida mediante la expresión del AgsHB por una cepa de levadura *Pichia pastoris* que posee, integrado en su genoma el gen que codifica este antígeno, han mostrado la elevada inmunogenicidad y eficacia de la preparación obtenida por esta vía. Esta es la única vacuna disponible en el mercado elaborada a partir de un antígeno obtenido en esta levadura.

Los requerimientos para vacunas producidas por técnicas de ADN recombinante fueron publicados, por vez primera, en el año 1989. El ensayo de control biológico principal que se le exige a esta vacuna es el de potencia, que en este caso se refiere a la potencia relativa, o sea, a la expresión comparativa de la actividad de un fármaco, medida por la dosis requerida para producir un efecto específico de determinada intensidad en relación a un producto empleado como patrón de referencia.

Toda prueba de potencia debe, por definición, ser capaz de discriminar lotes estándares de lotes sub estándares, es decir, deben ser capaces de distinguir vacunas de baja potencia que pueden haber mostrado inmunogenicidad reducida en humanos.

La vacuna debe inducir de forma consistente respuesta de anticuerpos en vacunados, y ésta debe ser equivalente en título y frecuencia a la inducida por vacunas plasmáticas que cumplan con los requisitos de la OMS. El Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED) debe aprobar los datos que demuestren que la vacuna produce una respuesta de anticuerpos adecuada en seres humanos.

Existen al menos 6 fabricantes de vacunas antihepatitis B recombinante, cuyos productos deben ser considerados diferentes por factores tales como el contenido y la naturaleza del AgsHB. Cada fabricante debe establecer la relación antígeno/proteína de su vacuna en los resultados de ensayo clínicos, así como la correlación entre la inmunogenicidad en humanos y en animales.

Tradicionalmente el ensayo de potencia *in vivo* ha jugado el rol decisivo en el control de la calidad de esta vacuna. Sin embargo, la actual tendencia internacional está encaminada a sustituir este ensayo por un método alternativo,

el ensayo de potencia *in vitro*, por 2 razones fundamentales: la evolución del concepto de control de calidad de vacunas, centrado en asegurar la consistencia de un producto que ya ha demostrado ser seguro y eficaz, y el hecho de que los métodos alternativos son menos costosos, variables y prolongados que los ensayos clínicos con animales.

A diferencia de los métodos alternativos que han de ser validados completamente y correlacionados con los ensayos en animales, éstos últimos, por el hecho de estar descritos en normas oficiales, no tienen que ser validados, sino demostrar que su desempeño es adecuado en las condiciones del laboratorio.

El laboratorio de Biología del CECMED, inmerso en el proceso de aceptabilidad de la OMS para la vacuna recombinante antihepatitis B cubana, se trazó como objetivo esencial, estandarizar el ensayo de potencia *in vivo* para dicha vacuna para finalmente adoptar el ensayo de potencia *in vitro* como método oficial para el control biológico y la liberación de lotes de éste importante producto biológico.

### **Métodos**

Se evaluó la variabilidad del ensayo de potencia *in vivo* desarrollado en el laboratorio como criterio fundamental de estandarización y se correlacionaron los resultados obtenidos de éste ensayo con respecto al ensayo *in vivo* del productor para finalmente, correlacionar el ensayo de potencia *in vivo* con respecto al ensayo *in vitro* desarrollado también en el citado laboratorio.

### **Muestras.**

Para el desarrollo de este estudio se utilizaron muestras de los siguientes lotes de vacuna recombinante antihepatitis B: 9B 03022; 9B 03820; 9B 06510 y 9B 06610, todos procedentes del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y ya liberados por el productor y el CECMED.

### **Patrones y reactivos.**

Durante el estudio de estandarización se empleó el primer patrón regional de vacuna

antihepatitis B, establecido a través de un estudio colaborativo que dirigió el CECMED y que posee el mismo origen que las muestras evaluadas.

En relación con los ensayos, el laboratorio usó el juego de reactivos Hepanostika anti AgsHB de Organon Teknika, Alemania. El mismo está conformado por 2 placas de tiras (96 pocillos) maxisorp, recubiertas con AgsHB conjugado liofilizado (anti-IgG de origen ovino marcado con peroxidasa de rábano picante), solvente para conjugado, controles (negativos, positivos bajos y positivos altos), tampón fosfato concentrado para el lavado de las placas, solución de tetrametilbencidina (disuelta en dimetilsulfóxido), tampón sustrato y una tableta de peróxido de urea. Las indicaciones sobre como emplear estos reactivos aparecen descritas en el manual del juego de reactivos.<sup>1</sup> Durante toda la validación se empleó el mismo lote del juego. Entretanto el CIGB utilizó sus propios reactivos para desarrollar su ensayo de potencia *in vivo*.

## Ensayos

*Ensayo de potencia in vivo.* Se basa en la capacidad de los animales (ratones) de levantar anticuerpos específicos anti - AgsHB al ser inoculados con diluciones de vacuna recombinante antihepatitis B (dosis del producto: 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), y la determinación de su potencia por comparación con un estándar de vacuna (patrón regional). Dichos anticuerpos anti-AgsHB son protectores, según se establece en el estudio de inmunogenicidad del dossier de registro de la vacuna.

Las muestras de vacunas y la referencia fueron diluidas en gel de hidróxido de aluminio  $\text{AL}(\text{OH})_3$  de 1/16 a 1/1024 (diluciones seriadas 1:4 y se incluyó una dilución 1/512). Grupos de 10 ratones femeninos BALB/C fueron inmunizados por inyección intraperitoneal (1 mL por ratón). Las muestras de sangre fueron obtenidas por punción retro-orbital tras 28 días de observación de los animales y el plasma se obtuvo por centrifugación a 14 000 rpm durante 10 min. Posteriormente las muestras de plasma se evaluaron por ELISA para la determinación de anticuerpos anti- AgsHB. Las muestras fueron añadidas en los pocillos apropiados de

placas microelisa (100  $\mu\text{L}$  por muestra). Ya recubiertas con AgsHB (antígeno en fase sólida), las mismas fueron incubadas 1 h a 37 °C.

Posteriormente se realizaron 4 lavados por placa con el tampón del juego de reactivos (PBS + Tween 20 al 15 %) y se incubaron a igual temperatura y por igual tiempo con conjugado anti IgG ovino unido a peroxidasa de rábano picante (100  $\mu\text{L}$  por pocillo). Una hora más tarde se realizaron 4 lavados y se añadió tetrametilbencidina como sustrato (100  $\mu\text{L}$  por pocillo). La reacción se detuvo con ácido sulfúrico 1M (100  $\mu\text{L}$  por pocillo), media hora posterior a la adición del sustrato (hay un cambio de coloración de azul a amarillo, cuya intensidad depende de la cantidad de anticuerpo detectada), y la absorbancia se evaluó a 450 nm, empleando un lector de ELISA Organon Teknika. Los resultados se expresaron en función de los valores de las densidades ópticas.

El porcentaje de seroconversión se calculó por la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de seroconvertidos} = \text{Ni} / \text{N} \times 100$$

Ni: cantidad de ratones seroconvertidos por dilución

N: cantidad de ratones por dilución

Para identificar si una muestra es positiva de anticuerpo (si el animal seroconvirtió) se procedió como sigue: se calculó la media de la absorbancia de los sueros libres (ratones no inmunizados), se seleccionaron los placebos (ratones inmunizados solamente con el adyuvante) cuyas absorbancias fueron inferiores a esta media, se calculó la media a las absorbancia de los placebos seleccionados (P) y posteriormente se seleccionaron aquellas muestras cuyas absorbancia fueron iguales o superiores a P por dilución.

El procesamiento estadístico arrojó los valores de potencia (y de  $\text{DE}_{50}$ ) de las muestras, relativa a la vacuna de referencia. Un ensayo es válido si cumple con la linealidad y el paralelismo, así como con el límite superior de la potencia = 1.0, y el resultado de la evaluación de la muestra es satisfactorio si la potencia relativa es = 0.5.

*Ensayo in vivo del CIGB.* El ensayo en potencia *in vivo* del fabricante fue similar al del laboratorio de Biológico, con la excepción de que el CIGB utilizó reactivos propios incluyendo el AgsHB

para el recubrimiento de las placas y el conjugado. Se empleó ortofenilendiamina (OPD) como sustrato y la lectura se realizó a 492 nm.

*Ensayo de potencia in vitro realizado en el laboratorio de Biológicos del CECMED.* El ensayo se basa en la neutralización del componente activo de la vacuna (AgsHB) con anticuerpo IgG humana anti-AgsHB (obtenido a partir de plasma de las donaciones de sangre de pacientes con títulos positivos de anticuerpos anti-AgsHB) y tras incubación se desarrolló un ELISA de determinación de anticuerpos anti-AgsHB, que es el mismo ELISA que se aplica en la determinación de anticuerpos anti-AgsHB desarrollado para el ensayo *in vivo*.

Las muestras de vacunas y la referencia (patrón regional de vacuna) fueron diluidas en PBS (tampón fosfato salino) que contiene albúmina de suero bovino al 1 % de 1/8 a 1/128 (diluciones seriadas 1:2) e incubadas con una cantidad fija de anticuerpo anti-AgsHB, 200  $\mu$ L, a concentración neutralizante (250 UI/mL, según el Certificado de origen del producto), a 37 °C durante 1 hora. Transcurrido el tiempo de incubación se centrifugó a 10 000 rpm durante 5 min para eliminar el adyuvante.

El procesamiento estadístico arrojó los valores de potencia de las muestras, relativa a la vacuna de referencia. Un ensayo es válido si cumple con la linealidad y el paralelismo y la muestra lo es si la potencia relativa es =0,75.

*Estandarización del ensayo de potencia in vivo.* Se evaluaron por ensayo de potencia *in vivo* 4 lotes de vacuna recombinante antihepatitis B, incluyendo un lote que fue sometido a 70 °C durante 5 días para reducir su potencia. La preparación de las diluciones de vacuna se realizó por duplicado, con la participación de 2 analistas diferentes. Se determinó si la variabilidad de los resultados correspondientes a los mismos lotes de vacuna, se hallaba al menos entre el 50 y el 159 %.

### Estudio de correlación.

Se realizó un estudio de correlación con los resultados de potencia *in vivo* obtenidos por el fabricante para los mismos lotes. Se estableció como criterio la existencia de un coeficiente de correlación estadísticamente significativo.

Por otra parte se desarrolló un estudio de correlación con respecto al ensayo de potencia *in vitro* diseñado en el laboratorio y se determinó si dicha correlación era estadísticamente significativa.

### Procesamiento estadístico.

Entretanto, los resultados de los ensayos *in vivo* fueron evaluados por un método de líneas paralelas para ensayos de respuesta cuantitativa, empleando una transformación PROBIT para linealizar las curvas dosis versus respuesta. Los resultados de los ensayos *in vitro* fueron evaluados por el programa estadístico PARLIN, desarrollado y validado por el CIGB, basado en el análisis de líneas paralelas, con transformación Logit para linealizar las curvas dosis-respuestas. A manera de comprobación algunos de los resultados de estos ensayos fueron evaluados por el análisis de líneas paralelas, del paquete estadístico de OMS para el control de vacunas.<sup>2</sup>

### Análisis de costo.

La ficha de costo es el documento que permite conocer el costo real de una mercancía o servicio prestado, pues en ella se agrupan todos aquellos componentes que la empresa utiliza para su confección o prestación. En este trabajo, se realizó el análisis comparativo de los costos de los ensayos de potencia *in vivo* e *in vitro* para la vacuna recombinante antihepatitis B.

En primer lugar, se evaluaron los costos directos y para ello se procedió al cálculo del precio de cada unidad (mL,  $\mu$ L o gramos) de material o reactivo utilizado, se incluyeron los precios unitarios de los juegos de reactivos, animales y bulbos de vacunas y el cálculo de las tasas por concepto de salario y seguridad social de la mano de obra (personal) que participaron en los ensayos. En el caso del salario, se tomó el devengado por cada trabajador involucrado en el ensayo y se dividió entre la cantidad de horas que laboró mensualmente (tasa de pago por hora trabajada: \$/Hr). Este cociente se multiplicó por la cantidad de horas que empleó el analista en el ensayo (costo por concepto de salario del ensayo); mientras que para la seguridad social se tomó el salario devengado y se le halló el 12 %, lo cual se dividió entre la

cantidad de horas que se labora mensualmente (tasa de seguridad social por hora trabajada \$/Hr) y se multiplicó por la cantidad de horas que el analista trabajó el ensayo.

Finalmente se estimó la depreciación de los activos de fijos tangibles, es decir, los equipos utilizados en la obtención de los resultados por los analistas. El método de depreciación utilizado fue el de la línea recta, cuya tasa se obtiene de dividir el valor del equipo (todo lo que cuesta hasta su puesta en marcha) entre su vida útil en meses. Debe considerarse que la depreciación es un costo fijo, o sea, que no depende ni del volumen de trabajo ni de producción, lo que lleva al grado de análisis al trabajo diario (se dividió entre los 30 días del mes) y se multiplicó por el número de días de ensayo.

## Resultados y discusión

Los métodos que se compilaron, es decir, los descritos en Farmacopeas u otras fuentes oficiales, no requieren de una validación exhaustiva sino que necesitan demostrar que pueden ser adecuadamente transferidos o estandarizados en las nuevas condiciones de trabajo. Para ello debe realizarse la introducción de estas técnicas tal y como aparecen descritas, pues cualquier cambio que resulte significativo implicaría la realización de una validación.<sup>3</sup>

También resulta importante la selección de los parámetros a la hora de demostrar que un método de ensayo funciona en las condiciones del laboratorio, es decir, está estandarizado. Por regla general, en ensayos en animales no se evalúa exactitud, que es el grado de concordancia entre el valor real y el valor medido, ya que la gran variabilidad inherente a estos métodos le resta valor a la medición de este parámetro.<sup>4,5</sup>

No ocurre así con la precisión, que es el grado de concordancia entre los valores obtenidos en un ensayo, donde a pesar de la variabilidad es posible estimar si un ensayo de este tipo es preciso o no dentro de intervalos definidos. Es conocido que el coeficiente de variación (cociente entre la desviación estándar y el valor medio de la característica que se está

evaluando) para ensayos en animales puede hallarse en un rango entre el 50 y el 150 %, e incluso puede alcanzar el 200 % de variabilidad.<sup>6,8</sup>

Si se analizan los valores que aparecen en la Tabla 1, se puede apreciar que la variabilidad intrínseca del ensayo *in vivo* es mayor que la del *in vitro*, aunque en ambos casos se hayan mantenido dentro de los respectivos límites de aceptación.

En este caso deben considerarse como las más importantes fuentes de variación los propios animales a partir de las características de la cepa y su susceptibilidad al producto, las condiciones de cría y mantenimiento, la manipulación del animal durante el ensayo (inoculación y desangrado), entre otros factores, y el lote de juego de reactivos utilizado para evaluar la respuesta de anticuerpos.

Resulta notable que el coeficiente de variación para todos los lotes del ensayo *in vivo* se halla entre el 10 y el 35%, ampliamente satisfactorio en relación con lo aceptado para ensayos en animales, y por debajo de la variabilidad global de los ensayos *in vivo* del fabricante. Sin embargo, aunque alentador, no debe ser éste un resultado conclusivo si se tiene en cuenta que se utilizaron pocos lotes durante la estandarización. No obstante no se debe olvidar que se utilizó un juego de reactivos comercial para la determinación de anticuerpos anti- AgsHB mientras el CIGB utilizó reactivos propios, lo que puede explicar las diferencias en la variabilidad entre ambos ensayos *in vivo* así como lo preciso del método del laboratorio del CECMED.

Otro resultado importante de la estandarización del método lo constituyó el cumplimiento de los criterios de aceptación de ensayo para todos los lotes, en particular la linealidad y el paralelismo. La linealidad es la capacidad de una prueba de generar resultados directamente proporcionales a la característica del analito, y el paralelismo es la relación paralela requerida entre las curvas dosis respuesta de las muestras de ensayo y de referencia con el objetivo de obtener estimados de potencia relativa. El cumplimiento de ambos parámetros durante todos los ensayos es una prueba de la validez de los resultados obtenidos en la

e s t a n d a r i z a c i ó n .  
.Precisamente uno de los mayores resultados de este trabajo fue la correlación significativa obtenida con respecto al ensayo *in vivo* del fabricante, lo cual puede apreciarse en la figura 1.

El coeficiente de correlación ( $r$ ) que se obtuvo fue de 0,99 para una  $p=0,005$ , lo que demostró la equivalencia entre ambos métodos, basados en el mismo fundamento teórico. Este resultado tuvo una gran significación para los investigadores, en particular por la indiscutible experiencia en la producción y el control de la calidad de la vacuna recombinante antihepatitis B que posee el fabricante, con más de 10 años en la realización de ensayos de potencia *in vivo* a este producto biológico. Además, los métodos poseen algunas diferencias como se ilustra en la tabla 2.

No obstante, ambos métodos de ensayo emplearon ratones Balb/C, la misma referencia durante el estudio de correlación (patrón regional de vacuna recombinante antihepatitis B) y el mismo rango de dilución, lo que contribuyó de forma decisiva a la obtención de un coeficiente de correlación estadísticamente significativo.

Ahora bien, el laboratorio requería de un ensayo de potencia *in vivo* estandarizado con el propósito fundamental de establecer un estudio de correlación que posibilitara sustituirlo por el ensayo de potencia *in vitro*, diseñado y validado recientemente. Es conocido que la OMS reconoce oficialmente ensayos de potencia *in vitro* validados para evaluar vacuna antihepatitis B recombinante, solamente cuando éstos han demostrado una correlación significativa con respecto a los ensayos de inmunogenicidad o potencia *in vivo*.<sup>9</sup>

En este caso, como Laboratorio Nacional de Control, esta correlación no era tanto una parte de la validación del método *in vitro*, sino la necesidad de adoptar oficialmente el ensayo de potencia *in vitro* en sustitución del ensayo *in vivo*, a partir de las innegables ventajas del primero sobre el segundo.

Más allá de que ambos ensayos utilizan el mismo juego de reactivos para evaluar la

potencia de la vacuna antihepatitis B, no era posible predecir totalmente una correlación satisfactoria, en particular por las notables diferencias en el principio de los métodos. Aún cuando ambos ensayos evaluaron anticuerpos anti-AgsHB, el ensayo *in vivo* es un método cualitativo que determina el grado de seroconversión de animales inmunizados con la vacuna, entretanto el ensayo *in vitro* es un método cuantitativo indirecto que evalúa los anticuerpos remanentes a fin de estimar la cantidad de AgsHB y la potencia relativa de la vacuna.

Por otra parte, la gran variabilidad de los ensayos *in vivo* podía afectar la correlación, razón por la cual en lugar de una correlación significativa, se podría considerar satisfactoria un resultado que mostrase correspondencia entre los métodos, lo cual se traduce en que ambos ensayos fuesen capaces de discriminar entre lotes con actividad normal y lotes de potencia reducida, de una forma equivalente. Lo anterior significa que si se obtiene como resultado que lotes evaluados satisfactoriamente por potencia *in vitro* pasen la prueba *in vivo*, y los rechazados por *in vitro* no pasen tampoco el *in vivo*, entonces se habrá demostrado correspondencia entre los ensayos, aún sin haber logrado un coeficiente de correlación significativo.

Desafortunadamente, por razones de tiempo, no fue posible en este trabajo evaluar lotes con potencia reducida, pero se le enviaron muestras al CIGB para que fueran analizadas por ensayo de potencia *in vivo* y se obtuvieron resultados equivalentes con respecto al ensayo *in vitro* realizado en el laboratorio de Biológico. Si se parte del hecho de que existe correlación entre ambos ensayos *in vivo* y por tanto estos son equivalentes, es lógico esperar que el ensayo *in vivo* realizado en el citado laboratorio, pueda reconocer lotes de potencia reducida de forma equivalente al método *in vitro*.

No obstante, a pesar de las reservas, el estudio de correlación (tabla 3 y figura 2) entre ambos ensayos arrojó un coeficiente de correlación de 0,81 con una  $p=0,02$  ( $p<0,05$ ), que junto al valor de la pendiente y la distribución de los puntos alrededor de la curva de regresión, demostró una correlación altamente significativa. A este resultado contribuyó el rango de diluciones y el

Rango de diluciones y el patrón empleado: en el primer caso el rango de diluciones que utilizó el ensayo *in vitro* está comprendido dentro del rango del ensayo *in vivo*; en el caso del patrón, en ambos ensayos se usó del patrón regional de vacunas Antihepatitis B para estimar las potencias relativas de los lotes evaluados.

En consideración a las ventajas de los ensayos *in vitro* con respecto a los *in vivo*, se puede plantear que es este otro de los más importantes resultados del trabajo. El ensayo de potencia *in vivo* tiene una duración de 30 días como mínimo entretanto el ensayo *in vitro* dura 2 días como máximo. Si se trata del análisis de costo, se puede valorar que el ensayo *in vitro* reportó un ahorro equivalente a 248,70 USD y 2 000,00 MN, sobre todo por concepto del empleo de animales (110 ratones/lote de vacuna) en el *in vivo*, y la propia duración de este último ya que los costos de instalación, tiempo y salario del personal que monta el ensayo se incrementan. A ello se debe sumar que la evaluación de un lote de vacuna antihepatitis B consume un juego de reactivos por ensayo *in vivo*, en tanto fue posible evaluar hasta 10 lotes de vacunas como mínimo y 16 como máximo por juego en el ensayo de potencia *in vitro*.

En resumen, todos los hechos reseñados indican que se puede reemplazar el ensayo *in vivo* por el *in vitro* para la liberación de lotes de vacuna antihepatitis B recombinante, sin embargo, esto no implica la total eliminación del ensayo de potencia *in vivo*. Este último no será utilizado como ensayo rutinario en el monitoreo de la consistencia de la producción de la vacuna, en cambio continuará empleándose en algunos estudios de estabilidad (que requieren de métodos de control de calidad que reproduzcan lo más fielmente posible lo que sucede en la clínica), en el establecimiento de patrones de vacuna, a través de estudios colaborativos y en la evaluación de algunos resultados fuera de especificación obtenidos por ensayo *in vitro*. Por otra parte, durante un tiempo se realizará el montaje de ambos ensayos a fin de monitorear la consistencia de la correlación realizada.

Además, este resultado posibilita fortalecer y contribuir al dinamismo del proceso de liberación de lotes de esta vacuna y de la

actividad reguladora en general, lo que se traduce en un incremento de las posibilidades de comercialización de un producto biológico de tanto importancia como éste, además de contribuir a que la población cubana tenga acceso al mismo con mayor rapidez, sin que ello signifique poner en riesgo la calidad del producto.

Finalmente se puede concluir que se estandarizó el ensayo de potencia *in vivo* de la vacuna recombinante antihepatitis B, de acuerdo a los criterios de aceptación establecidos. El método de potencia *in vivo* del laboratorio de Biológicos del CECMED correlacionó de forma significativa con el método *in vivo* desarrollado por el fabricante ( $r=0,99$ ,  $p=0,005$ ). Se obtuvo una correlación significativa con respecto al ensayo de potencia *in vitro* ( $r=0,81$ ,  $p=0,02$ ), que posibilita la sustitución del ensayo *in vivo* para la liberación de lotes de vacuna antihepatitis B recombinante. Como resultado global de este trabajo, el laboratorio de Biológicos del CECMED dispone de métodos validados y/o estandarizados para la evaluación de la potencia de lotes de vacuna recombinante antihepatitis B, lo que contribuye al fortalecimiento y dinamismo del sistema de liberación de lotes y de la acción reguladora del CECMED, así como la capacidad analítica del laboratorio.

Se recomienda continuar monitoreando el comportamiento de este ensayo de potencia *in vivo* con respecto al ensayo *in vitro* e incorporar al estudio de correlación *in vivo / in vitro* aquellas muestras que mostraron potencia reducida durante la evaluación por el ensayo *in vitro*.

## Referencias Bibliográficas

1. Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para la fabricación de productos farmacéuticos. Serie de Informes Técnicos. No 823. Anexo 1. Ginebra: OMS; 1992.
2. Drug Directorate Guidelines. Acceptable methods health protection branch. Canada: The Directorate; 1994.

- 3.** Roberts B, Lucken RN. Reducing the use of the target animal batch safety test for veterinary vaccines. In: Brown F, Cussler K, Hendriksen C, editors. Replacement, reduction and control of biological products. The Netherlands: Basel S, Kager AG; 1996. p. 97-102.
- 4.** Zeigers JJW, de Uris WF, Rence R. Reducing the use of animals by abolishment of the safety test as routine batch control test on veterinary vaccines. In: Van Zwiphen LMF, Balls M, editors. Animal alternatives, welfare and ethics. Amsterdam: Elsevier Science. BV; 1997.
- 5.** Schwaring M, Nagel M, Duchow K, Kramer B. Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the European Pharmacopoeia. Vaccine 1997; 15:1047-8.
- 6.** USA Draft. Rules and Regulations. USA; Federal Register. Vol 68. No 44 Tuesday. March 4, 2003.
- 7.** USA The United States Pharmacopoeia. USP 23. Validation of compendial methods (1225), General Information. 1995.
- 8.** International Organization for Standardization. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. USA: FDA; 1998.
- 9.** USA Draft. Validation of analytical. Procedures and methodology Extension of: Test on validation of analytical procedures, Department of Health and Human Services: USA; FDA. Vol 61. No 46. Docket. No 96 D- 003, 1996.

**Recibido:** 15 de julio de 2003

**Aprobado:** 1 de septiembre de 2003

## TABLAS

**Tabla 1.** Variabilidad comparada entre los ensayos *in vivo* e *in vitro*

Ensayo <i>in vitro</i>				Ensayo <i>in vivo</i>			
Lote	Réplica	P.R.	CV	Lote	Réplica	P.R.	CV
A	1	1,41	1,31 %	A	1	0,93	11,4 %
	2	1,436			2	1,17	
B	1	1,716	2,2 %	B	1	0,92	11,3 %
	2	1,671			2	1,16	
C	1	1,925	5,7 %	C	1	1,0	34 %
	2	1,773			2	2,04	

**Tabla 2.** Diferencias entre ambos ensayos *in vivo*

Diferencias esenciales		
	Método del LCB	Método del fabricante
Reactivos empleados en el ELISA	Organon Teknika kit	Reactivos propios
Sensibilidad del método	Mayor	Menor
Longitud de onda utilizada	450 nm	492 nm
Temperatura y tiempo de incubación de las placas recubiertas	1h a 37C	20h a 4C
Sustrato empleado	Tetrametilbencidina	Ortofenilendiamina

**Tabla 3.** Resultados de la correlación entre los ensayos *in vivo* e *in vitro*

Lote	Réplica	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
A	1	0,2469	0,0489
B	1	0,4054	0,0099
C	1	0,5423	0,1655
D	1	0,6152	0,4187
Correlación		0,81	

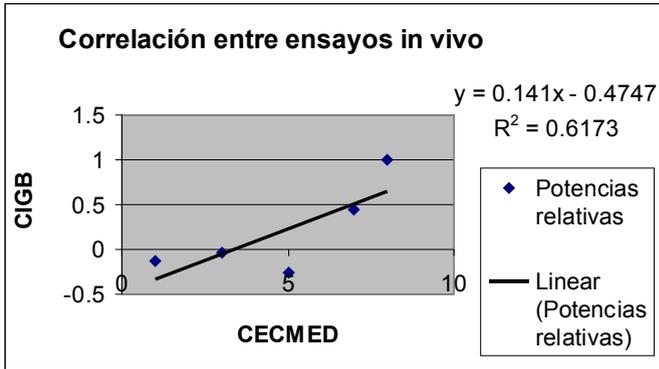


Fig. 1. Correlación entre ambos ensayos in vivo.

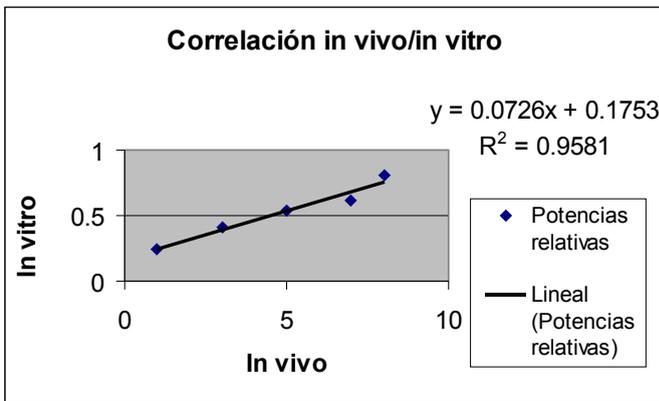


Fig. 2. Gráfico de correlación entre los ensayos in vivo e in vitro.

# VALIDACION DEL METODO PARA LA SEPARACION E IDENTIFICACION DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B

Lic. Alejandro Rodríguez Mier<sup>1</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>

## Resumen

*Se realizó el ensayo de identificación de la vacuna recombinante contra la hepatitis B producida en Cuba. Se empleó la técnica de electroforesis sobre gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio y como muestras, lotes de vacunas en diferentes estados de conservación: vigente, próximo a vencerse y con 3 años de vencimiento. Se empleó el patrón regional de vacuna antihepatitis B recombinante. Se demostró la especificidad de la técnica, su límite de detección fue superior a 01 µg de proteína. El peso molecular del monómero fue de 25,7 kDa y de 50 kDa para el dímero. Estos resultados permitieron validar el método de identificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y contribuir a la liberación de la vacuna recombinante contra esa enfermedad.*

*Palabras claves: VACUNA, VALIDACION, METODO DE IDENTIFICACION, ANTIGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B, ENSAYO DE IDENTIFICACION SDS- PAGE.*

La vacuna antihepatitis B recombinante producida en Cuba, está constituida por el antígeno de superficie de la hepatitis B

(AgsHBr) adsorbido sobre gel de hidróxido de aluminio. Es un polipéptido no glicosilado compuesto por 226 aminoácidos y asociado en partículas de 22 nm donde las proteínas están insertadas en la capa lipídica. El peso molecular de la partícula es alrededor de 2000 kDa.<sup>4</sup>

Uno de los indicadores necesarios para la liberación de la vacuna recombinante contra la hepatitis B es el ensayo de identificación, es decir, la especificidad de la técnica empleada, su límite de detección y la determinación del peso molecular de las subunidades del antígeno.

El objetivo de este trabajo fue realizar este ensayo de identificación, fundamentalmente para validar el método empleado y contribuir a la liberación de la vacuna.

## Métodos

El ensayo de identificación se realizó por electroforesis sobre gel de poliacrilamida en presencia de dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) según el procedimiento descrito por Laemmli.<sup>5</sup> La ruptura de la partícula del AgsHBr se logró con 2-mercaptoetanol y SDS, rindió 3 bandas: de agregado, del dímero y la banda del monómero, que según el análisis por Western Blot pertenecen al antígeno.

Para la validación se empleó el patrón regional de vacuna antihepatitis B recombinante lote Hep-01 y el material de referencia de trabajo fue el lote VacHB-05-0599. Las muestras para el estudio fueron los lotes de vacunas antihepatitis B recombinante 0C00110, 0C00510, 801010, 58600, 56200 y 1C02710, el patrón de pesos moleculares fue de la firma Amersham Pharmacia Biotech lote 8070446011, el Alhydrogel<sup>®</sup> al 2,0 % de Superfos Biosector lote 2856 y el Thiomersal de la BDH, lote ZA2557771. Los equipos empleados fueron: un sistema de corrida vertical de electroforesis, multi bloque de calentamiento Lab-Line, generador de corriente directa EC 135, balanza analítica Sartorius MCI AC 210-S y centrifuga Eppendorf 5415 C. La corrida se efectuó a corriente constante de 30 mili amperes. Los resultados obtenidos para la determinación del peso molecular fueron procesados en el programa Excel versión 7.0 y STATGRAPHIC versión 2.1.

## Evaluación de los indicadores y criterios

*Especificidad.* En la evaluación de la especificidad se preparó un placebo de la vacuna de hepatitis B y se emplearon el patrón regional de vacuna, el material de referencia de trabajo y las muestras de vacunas de los lotes 0C00510, 0C00110, 801010 y 58600; cada muestra se aplicó por duplicado y se desarrollaron 2 geles.

Se degradaron muestras del lote 1C02710 bajo

las siguientes condiciones: temperatura ambiente (dentro y fuera del laboratorio), de 90 y 100 °C y se desarrollaron 2 geles.

- Criterios de aceptación.

No se debe obtener respuesta del placebo ni interferencias relacionadas con el mismo.

Deberá discriminarse las muestras sometidas a degradación de sus controles y del material de referencia de trabajo.

- Límite de detección. Se aplicaron las cantidades de 0,01, 0,05 y 0,1 g de AgsHBr en 2 geles, las muestras empleadas en este análisis fueron: un lote de vacuna vigente 0C00510, uno próximo a vencerse 801010, otro con tres años de vencido 56200 y el material de referencia de trabajo.

- Criterios de aceptación.

Se observarán bien definidas las bandas correspondientes al dímero y al monómero.

Determinación experimental del peso molecular de las bandas del AgsHBr. Para este análisis se emplearon los lotes 0C00510, 801010, el patrón regional, el material de referencia de trabajo y el juego de patrones de pesos moleculares. Se aplicaron las cantidades de 1 y 3  $\mu\text{g}$  para cada muestra y se desarrollaron 3 geles independientes.

Se aplicó una cantidad del juego de patrones de pesos moleculares que abarcó el rango de concentración para sus proteínas desde 1,68 hasta 3,68  $\mu\text{g}$  para la primera concentración y desde 2,52 hasta 5,52  $\mu\text{g}$  para la segunda. Se determinó el tiempo de retención y se realizó la recta de simple regresión del juego de patrones de pesos moleculares en cada nivel de concentración y en los 3 geles.

- Criterios de aceptación.

Comparación de pendientes y términos independientes.

Al disponer de varias rectas de regresión se hizo necesario demostrar que las mismas fueron estadísticamente idénticas, con este fin los valores estimados de las pendientes y los interceptos de las nuevas rectas se aceptarán si están comprendidos respectivamente dentro de los intervalos de confianza para b y a ( $b \pm tS_b$  y  $a \pm tS_a$ ).

### **Prueba de correlación entre las concentraciones**

La recta de simple regresión de los pesos moleculares obtenidos en ambas

concentraciones deberá cumplir con los parámetros estadísticos siguientes: coeficiente de correlación  $r \geq 0,99$ , coeficiente de determinación  $R^2 \geq 98,0\%$ , ecuación de la recta:  $y = b \times x + a$ , prueba de hipótesis nula de la ordenada en el origen  $a = 0$  y prueba de hipótesis de la pendiente  $b = 0$  con el empleo de la distribución t de Student para un nivel de significación de 0,05 y n-2 grados de libertad.

### **Análisis Multifactorial de varianza (ANOVA).**

Ninguno de los factores (lotes, concentraciones y geles) debe tener un efecto estadísticamente significativo sobre el peso molecular por lo que la probabilidad (P) asociada en la prueba t de Student debe ser mayor que 0,05.

### **Resultados y Discusión**

Especificidad.

En el estudio de especificidad al aplicar el placebo no se observó respuesta ni interferencia de este sobre las muestras analizadas (fig. 1 y 2).

En el análisis de las muestras caducas para el lote 801010 no se observaron degradaciones ni anomalías en las bandas, ya que la intensidad de las mismas guardaban similitud con las de los patrones. No ocurrió de igual manera en el lote 58600 donde no se observaron degradaciones pero sí disminución en la intensidad de las bandas correspondientes al dímero y al monómero en las 2 corridas realizadas. Esto permitió plantear que existió una menor concentración de antígeno pero este aspecto no se pudo corroborar por este método ya que el mismo sólo se emplea para análisis cualitativos.

En las muestras almacenadas a temperatura ambiente (fuera del laboratorio) por 7 días así como en las tratadas a 100 °C durante 2 h y a 90 °C por 24 y 48 h, disminuyó la intensidad de la banda correspondiente al monómero y desapareció la banda correspondiente al dímero, cuestión que no fue detectada en la muestra expuesta a temperatura ambiente (dentro del laboratorio) por 48 h (fig. 3 y 4).

Con estos resultados se puede decir que el método fue capaz de detectar posibles degradaciones en las muestras basándose en

el cambio observado en el perfil electroforético de las muestras degradadas en comparación con sus controles y el patrón.

#### *Límite de detección.*

En el análisis del límite de detección se observó que en todas las concentraciones empleadas y para las dos electroforesis realizadas, la banda de proteína correspondiente al monómero fue visualmente detectable y menos intensa en todos los casos en los lotes 801010 y 56200 cuya vida útil había expirado.

La banda correspondiente al dímero no aparece en ninguno de los casos bien definida, solo es débilmente detectable en la concentración de 0,1 µg de proteína.

Determinación experimental del peso molecular de las bandas del AgsHBr.

En las 2 concentraciones empleadas en el estudio aparecen bien definidas las bandas correspondientes al dímero y al monómero, esto demostró que para una concentración de 1 µg de proteína son detectables las 2 bandas características del AgsHBr lo que se puede establecer como límite de detección.

Al realizar las rectas de simple regresión para el juego de pesos moleculares se obtuvieron ecuaciones características en cada uno de los geles realizados y para las 2 concentraciones empleadas. Se calculó a partir de las ecuaciones el peso molecular de cada una de las bandas del AgsHBr y se procedió a calcular los intervalos de confianza de la pendiente y el intercepto para la primera recta, los cuales fueron desde 1,755 hasta 0,795 y desde 1,771 hasta 2,163, respectivamente. En todos los casos las pendientes e interceptos estuvieron incluidos en estos intervalos de confianza, por lo que se demostró que las rectas obtenidas fueron estadísticamente idénticas con un nivel de confianza del 95%.

Con los pesos moleculares obtenidos en el análisis anterior se construyó la recta de simple regresión donde se plotearon los pesos moleculares obtenidos en ambas concentraciones. Se obtuvo como ecuación de la recta  $y = 0,9427 x + 1,4951$  la cual cumplió con el criterio de  $y = bx + a$ ; el coeficiente de correlación ( $r$ ) fue 0,9945 y el de determinación ( $R^2$ ) 98,96 %. Ambos parámetros cumplieron con el criterio de aceptación de 0,990

$\leq r \geq 1$ , y  $R^2 \geq 980$  %.

Al realizar la prueba de hipótesis nula de la pendiente ( $b=0$ ) y la de la ordenada ( $a=0$ ) se obtuvo para el primer caso que la probabilidad asociada al valor  $F$  ( $P_f$ ) de regresión es menor (0,00) que 0,05 y en el segundo caso la probabilidad asociada a la prueba  $t$  Student ( $P_t$ ) es mayor (0,086) que 0,05. En ambos casos se cumplió con el criterio de aceptación por lo que se rechazó y aceptó la hipótesis nula respectivamente lo que demostró que la pendiente fue estadísticamente diferente de cero, y el intercepto igual a este valor para el cumplimiento de la prueba de proporcionalidad.

Al aplicar el análisis multifactorial de la varianza, la probabilidad asociada a cada factor (concentración, lotes y geles) fue de 0,85, 0,99 y 0,76 respectivamente, en todos los casos mayores de 0,05, lo que corroboró que ninguno tenía un efecto estadísticamente significativo sobre la determinación del peso molecular con un nivel de confiabilidad del 95%.

Se puede concluir que quedó demostrada la especificidad de la técnica ya que no se observó respuesta del placebo ni influencia negativa sobre las muestras analizadas. La técnica fue capaz de discriminar las muestras degradadas y se observó una disminución de la intensidad de las bandas o desaparición de las mismas. El límite de detección de la técnica es superior a 0,1 g de proteína y se asumió que el mismo fuera de 1 g de proteína. Ninguno de los factores experimentales tuvo influencia sobre la determinación del peso molecular del AgsHBr. Se obtuvo un peso molecular para el monómero de 25,7 kDa  $\approx$  26 y para el dímero de 50 kDa con una desviación estándar de 1,14 y 2,6 respectivamente.

## Referencias bibliográficas

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Text on Validation of Analytical Procedures. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 27 October 1994 by the ICH Steering Committee.

**2.** International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Validation of Analytical procedures: Methodology. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 6 November 1996 by the ICH Steering Committee.

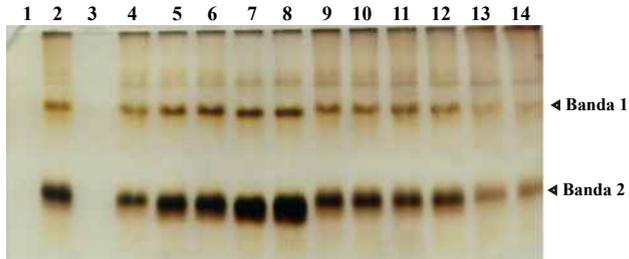
**3.** United States Pharmacopoeia Convention. USP XXIV: United States Pharm; 2000: 2149-52.

**4.** Wampler DE, Lehman ED, Boger J, McAleer W J, Scolmck EM. Proc Natl Acad Sc 1985;82: 6830-4.

**5.** Laemly UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of head of Bacteriophage T4. Nature 1970; 227:680-5.

**Recibido:** 15 de Julio de 2003

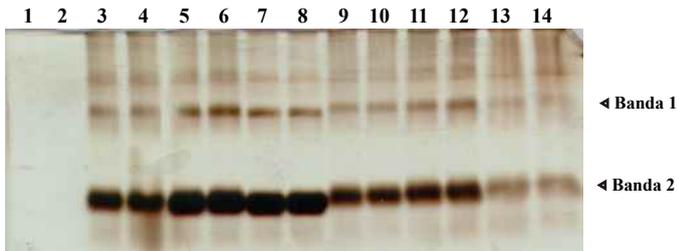
**Aprobado:** 1 de octubre de 2003.



Posición	Muestra	Lote	µg aplicados	Año Fab	Vence
1 y 3	Placebo	-----	-----	1/01	-----
2 y 4	Pat Reg OPS	Hep-01	3	99	-----
5 y 6	Patrón CIGB	Vac HB-05-0599	3	09/08/00	9/08/03
7 y 8	Vac Hep B	0C 00510	3	10/08/00	10/08/03
9 y 10	Vac Hep B	0C 00110	3	2/08/00	2/08/03
11 y 12	Vac Hep B	801010	3	24/06/98	24/02/01
13 y 14	Vac Hep B	58600	3	12/12/95	12/10/98

**Leyenda:** Banda 1 Dímero, Banda 2 Monómero.

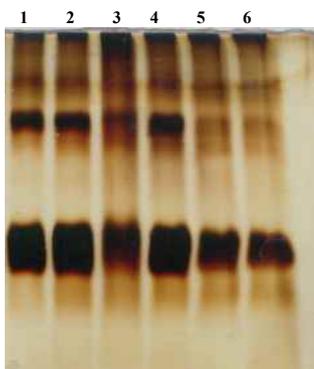
**Fig. 1.** Especificidad Gel 1.



Posición	Muestra	Lote	µg aplicados	Año Fab	Vence
1 y 3	Placebo	-----	-----	1/01	-----
2 y 4	Pat Reg OPS	Hep-01	3	99	-----
5 y 6	Patrón CIGB	Vac HB-05-0599	3	09/08/00	9/08/03
7 y 8	Vac Hep B	0C 00510	3	10/08/00	10/08/03
9 y 10	Vac Hep B	0C 00110	3	2/08/00	2/08/03
11 y 12	Vac Hep B	801010	3	24/06/98	24/02/01
13 y 14	Vac Hep B	58600	3	12/12/95	12/10/98

**Leyenda:** Banda 1 Dímero, Banda 2 Monómero.

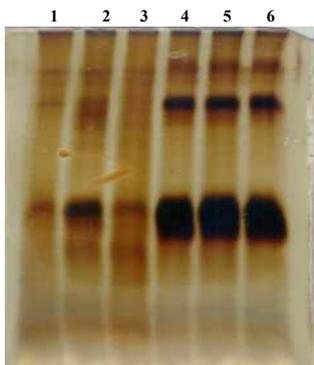
**Fig. 2.** Especificidad Gel 2.



Posición	Muestra	Lote	µg aplicados	Condiciones
1	Patrón CIGB	Vac. HB 050599	3	T 4C
2	Vac HB	1C02710	3	T 4 C
3	Vac HB	1C02710	3	T ambiente FL ( 7 días)
4	Vac HB	1C02710	3	T 4C Sin sello ( 7 días)
5	Vac HB	1C02710	3	T 100 C ( 2 horas)
6	Vac HB	1C02710	3	T 100 C ( 2 horas)

**Leyenda:** FL: Fuera del laboratorio.

**Fig. 3.** Especificidad bajo condiciones de degradación Gel 1.



Posición	Muestra	lote	µg aplicados	Condiciones
1	Vac HB	1C02710	3	Expuesta al Sol 48 h
2	Vac HB	1C02710	3	24 h a 90 C
3	Vac HB	1C02710	3	48 h a 90 C
4	Vac HB	1C02710	3	T ambiente 48 h DL
5	Vac HB	1C02710	3	T4 C
6	Patrón CIGB	Vac. HB 050599	3	T 4 C

**Leyenda:** DL: Dentro del laboratorio.

**Fig. 4.** Especificidad bajo condiciones de degradación Gel 2.

# Tesis de Grado

---

## DIRECTRICES SOBRE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN FARMACIAS COMUNITARIAS Y HOSPITALARIAS

MSc. Mireya Coimbra Reyes,<sup>1</sup> Ing. Ruddy Gómez García,<sup>1</sup> Dra. Hilada M. González,<sup>1</sup>  
DrC. Rafael Pérez Cristía,<sup>1</sup> Lic. Raúl Yanes<sup>1</sup>

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>1</sup>

### Resumen

*Este trabajo presenta la regulación que establece de manera objetiva e integradora, las directrices sobre la calidad de los medicamentos en las farmacias, comunitarias y hospitalarias. Sirve como herramienta de trabajo al cuerpo de inspectores del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y a los auditores internos de las farmacias. Fueron identificados los aspectos que deben ser controlados por el citado centro y asegurados por la farmacia, a partir de un diagnóstico de la situación actual con relación al aseguramiento de la calidad de los medicamentos dentro de esta actividad. Se revisaron las regulaciones y la literatura nacional e internacional relacionada con este tema.*

*Palabras claves:* REGULACION, FARMACIA  
COMUNITARIA/HOSPITALARIA.

A las autoridades de salud les corresponde la máxima responsabilidad de velar porque los medicamentos disponibles en el mercado cumplan con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia en correspondencia con los patrones nacionales e internacionales establecidos y que tanto los que prescriben y dispensan, como los consumidores cuenten con la garantía de calidad requerida.

El conjunto de regulaciones en materia de reglamentación farmacéutica se articula en una forma jurídica esencial según recoge la legislación nacional cubana. El Ministerio de Salud Pública (MINSAP) es el organismo encargado de la aplicación de la política del estado y el gobierno en cuanto a la protección de la salud humana, para lo cual debe garantizar entre otros el cumplimiento de las actividades relacionados con la vigilancia sanitaria y el registro de los medicamentos de uso humano.<sup>1</sup>

La legislación en materia de reglamentación farmacéutica es un componente esencial en la estrategia nacional para el control estatal de la calidad de los medicamentos y la misma debe ser eficiente y eficaz.<sup>2</sup>

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED es la Autoridad Nacional Reguladora de los Medicamentos en la República de Cuba. El centro cumple y actúa en correspondencia con las recomendaciones establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para garantizar esto, realiza las funciones de evaluación, registro, inspección, control y vigilancia sobre la calidad de los productos farmacéuticos<sup>3</sup>. Dentro de esas funciones está la inspección farmacéutica estatal.

Esta inspección se ejerce sobre los centros estatales, corporaciones, firmas y sus dependencias, que estén relacionados con la investigación-desarrollo, producción, distribución y/o comercialización de los ingredientes farmacéuticos activos, medicamentos de uso humano y materias primas obtenidas a partir de la sangre humana.<sup>4</sup> Dentro de los establecimientos dedicados a dispensar y vender los medicamentos a los pacientes ambulatorios y hospitalizados se encuentran las farmacias, las que han comenzado a ser objeto de las inspecciones que realiza el CECMED.

Para la realización de la inspección farmacéutica estatal se necesita contar con una regulación que establezca los requerimientos necesarios para sustentar la inspección de la calidad de los medicamentos en las farmacias. Debe, esta regulación, proveer los elementos que sobre la calidad de los medicamentos han

De estar presentes dentro de una gran parte de las funciones que tienen las farmacias, al constituir ellas, un importante servicio público disponible para prestar actividades sanitarias a la población.

Queda clara la responsabilidad del CECMED de llevar a cabo un exigente control de la calidad de los medicamentos en este último eslabón y en velar por los derechos de los ciudadanos de recibir y consumir medicamentos con la calidad, seguridad y eficacia requeridas.<sup>3</sup>

Hasta el presente, el CECMED no contaba con una regulación estructurada y definida para poder llevar a cabo el control de la calidad de los medicamentos a través de la inspección farmacéutica estatal a las farmacias comunitarias y hospitalarias, así como, las farmacias tampoco contaban con una regulación que integrara todos los requisitos relacionados con la calidad de los medicamentos y que le sirviera de base para asegurar la calidad de los mismos, de ahí que este trabajo se orientara a desarrollar y confeccionar dicha regulación.

### **Identificación de los aspectos con relación a la calidad de los medicamentos que deben ser controlados por el CECMED y asegurados por la farmacia.**

Existe un gran número de referencias bibliográficas, donde se indican las tareas necesarias para asegurar la calidad de los medicamentos en la farmacia antes de su dispensación, las que deben ser aplicadas y cumplidas, para alcanzar así los logros establecidos en el programa de salud de manera segura y efectiva. Sobre la base de la información obtenida de estas referencias se presenta, a continuación, un pequeño análisis de cada una de estas tareas.

#### *Adquisición de materias primas y medicamentos.*

Las farmacias adquieren materias primas, si tiene los medios y espacio para elaborar medicamentos dispensariales. Estos deben contar con una documentación que avale su calidad, un tanto así ocurre con los medicamentos que se adquieren de los centros productores de medicamentos, de los almacenes distribuidores y posteriormente son

recibidos en la farmacia.

#### *Recepción y almacenamiento de las materias primas y medicamentos industriales y dispensariales.*<sup>5</sup>

La recepción de las materias primas y medicamentos industriales deben contar con una documentación que avale su calidad, para posteriormente ser almacenados. Las condiciones de almacenamiento llevadas a cabo son vitales para asegurar la calidad de los medicamentos y materias primas recibidas.

#### *Medicamentos de donación.*

Los medicamentos que se reciben a través de donaciones internacionales deben cumplir con determinados aspectos que aseguren su calidad.<sup>6</sup>

#### *Medicamentos en los estantes del área de despacho.*

Deben contar con una calidad garantizada y para ello debe existir un chequeo de los aspectos galénicos que pueden presentarse para evitar dispensarlos con problemas de calidad.

#### *Elaboración dispensarial.*

Debe realizarse con aplicación y cumplimiento de las Buenas Prácticas de Elaboración Dispensarial para asegurar su calidad.<sup>7</sup>

#### *Vigilancia poscomercialización.*

Esta compuesta por dos aspectos de suma importancia para garantizar un buen servicio a los clientes, ellos son la farmacovigilancia y la vigilancia farmacéutica.

- Farmacovigilancia.** Debe existir un sistema mediante el cual sea comunicado, por los farmacéuticos, a las instancias correspondientes cualquier evento adverso de un medicamento, errores de medicación, los reportes realizados por los pacientes o los profesionales de la salud durante la pos comercialización.<sup>8</sup>

- Vigilancia farmacéutica.** Debe asegurarse la calidad de los medicamentos en la farmacia a través del muestreo de éstos, como parte del control que debe ejercer la autoridad sanitaria, sobre los mismos.

• *Sistema de quejas y/o reclamaciones.*

Se plantea la necesidad de la existencia de un sistema de quejas y/o reclamaciones ante un defecto de calidad encontrado en un medicamento dispensado o la detección de un producto falsificado.

*Retirada de productos.*

Debe existir un sistema de retirada de productos ante la comprobación realizada que demuestre su baja calidad y pueda poner en peligro la salud de la población<sup>10</sup>. Debe llevarse el control de un medicamento que ha sido retirado del mercado porque no cumple con las normas establecidas, su potencia no corresponde con la declarada en el rótulo, o porque se han verificado reacciones tóxicas y adversas importantes o inesperadas.

*Dispensación o entrega al paciente.*

Debe realizarse tomando en cuenta requisitos que sobre su prescripción deben ser comprobados antes de llevarse a cabo.

*La promoción.*

En la literatura se plantea la necesidad del establecimiento de una reglamentación farmacéutica referida a la promoción, por parte de la autoridad reguladora, para el uso de determinados medicamentos.

*Distribución.* En el caso de una farmacia hospitalaria donde se llevan a cabo operaciones de distribución de medicamentos a las salas del hospital, son requeridos determinados requisitos que aseguren su calidad.<sup>11-12</sup>

*Operaciones de reenvasamiento.*

Debe ejercerse control sobre los materiales que ingresan a granel al establecimiento y sobre los materiales de rotulación y envase elaborados en las empresas productoras de medicamentos.<sup>13</sup>

*Elaboración de la regulación*

.El primer paso en la elaboración de la regulación consistió en definir su contenido, el cual responde a la estructura siguiente:

**Introducción.**

**Definiciones.**

**Sistema de gestión de la calidad.**

• Principios generales.

• Aseguramiento de la Calidad.

**Organización.**

**Personal.**

• Capacitación.

• Higiene del personal.

**Documentación.**

• Requisitos Generales.

• Documentos.

**Control de estupefacientes y psicotrópicos.**

**Control de medicamentos de donación.**

**Control de la adquisición de las materias primas y medicamentos.**

**Recepción y almacenamiento de las materias primas y medicamentos.**

• Recepción.

• Almacenamiento.

• Distribución de los medicamentos.

• **Dispensación de medicamentos industriales y dispensariales.**

• Restricciones en materia de dispensación de medicamentos.

• Personal.

• Control de la Calidad de los medicamentos que se entregan o dispensan.

• **Elaboración dispensarial** (fórmulas magistrales, preparados oficinales y medicamentos de origen natural).

**Quejas y/o Reclamaciones.**

**Retirada de productos del mercado.**

**Autoinspección (auditorías internas).**

**Vigilancia poscomercialización.**

• Farmacovigilancia.

• Vigilancia Farmacéutica.

**Reenvasamiento.**

**Actividades de promoción.**

**Breve explicación del objetivo perseguido en cada uno de los puntos incluidos en la regulación**

En la introducción se hace una breve reseña del importante rol que juega la farmacia como último eslabón en toda la cadena de aseguramiento de calidad de los medicamentos antes del expendio de los mismos a los pacientes/consumidores. También se menciona el papel del medicamento como un elemento decisivo en la tecnología médica y la función que desempeña a través de su eficacia y seguridad. Se explica como el punto fundamental de partida de todo

como el punto fundamental de partida de todo este trabajo es que estos requisitos se encuentran contemplados, de forma explícita algunos y de forma implícita otros, en las Buenas Prácticas de Farmacia, documento elaborado por la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) y la OMS desde 1993, específicamente para su implementación en las farmacias tanto comunitarias como hospitalarias.<sup>14-17</sup>

En el punto de definiciones, se incluyen, todas aquellas que se utilizan y que se encuentran involucradas con la calidad de los medicamentos.

En el sistema de gestión de la calidad, se explica que para que la farmacia pueda realizar un conjunto de actividades relacionadas con la calidad de los medicamentos, así como que estas puedan planificarse, controlarse, asegurarse y mejorarse<sup>4-17e</sup>, es necesario que todas puedan integrarse a través del funcionamiento de un sistema de gestión de la calidad.<sup>18</sup>

Para que este sistema funcione correctamente es necesario el empleo sistemático de acciones que garanticen que los medicamentos sean dispensados al paciente cumpliendo con los requisitos establecidos con que fueron fabricados. El conjunto de estas acciones se engloban bajo el concepto de Aseguramiento de la Calidad, el cual constituirá una herramienta de gestión interna y externa de la farmacia, porque permitirá también, el establecimiento de relaciones adecuadas entre los trabajadores de la farmacia, los proveedores y los clientes, en este caso, los pacientes ambulatorios y hospitalizados. Las acciones de Aseguramiento de la Calidad, estarán dirigidas hacia todas las etapas necesarias para garantizar que la recepción y el almacenamiento de los medicamentos, la adquisición de las materias primas y medicamentos industriales y dispensariales, la elaboración de las preparaciones oficinales, fórmulas magistrales y el reenvase, mantengan la calidad durante el período de validez para su dispensación y consumo.

En cuanto a la organización, la farmacia debe contar con una estructura organizativa bien definida y un reglamento adecuado para el cumplimiento de sus funciones, haciéndose

extensivo esto, al dispensario. Deben enumerarse las funciones claves. Es importante destacar el papel o función que ocupa el Director Técnico o máximo representante técnico de la farmacia; el aseguramiento de la calidad y en el caso del dispensario, el responsable de producción y de control de la calidad.

En relación con el personal, es un elemento vital para asegurar la calidad de los medicamentos, su capacitación orientada adecuadamente, permitirá una correcta atención farmacéutica, un eficiente servicio a la población, además de desarrollar importantes hábitos de comportamiento en la manipulación de los fármacos y el cumplimiento de las normas de higiene.

La documentación constituye la parte fundamental del sistema de Aseguramiento de la Calidad, con que debe contar la farmacia para asegurar la uniformidad y la calidad de todas las operaciones que se realizan. Se describen los tipos de documentos imprescindibles que deben estar presentes así como el propósito y los requisitos generales que deben poseer los mismos. Los aspectos a tomar en cuenta en el control de estupefacientes y psicotrópicos, en esta propuesta son los relativos al empleo de procedimientos escritos que deben establecerse respecto a la seguridad de este tipo de medicamento, así como el mantenimiento de registros adecuados. La Autoridad Reguladora de los Medicamentos no es la encargada de atender los aspectos administrativos a nivel nacional, así como tampoco de llevar a cabo la recolección, verificación y presentación de datos estadísticos requeridos por la Junta Internacional de Control de Estupefacientes y Psicotrópicos.

En el control de los medicamentos de donación, se plantean algunos aspectos imprescindibles que deben ser chequeados al recibir en la farmacia estos medicamentos para asegurar que cumplen con los patrones de calidad mínimos para su dispensación.

El objetivo fundamental del control de adquisición de materias primas y medicamentos, es contar con datos fidedignos de las condiciones bajo las cuales han sido

adquiridas las materia primas para la elaboración dispensarial y los medicamentos industriales. Otro aspecto importante es contar con un inventario de los medicamentos y sus fechas de vencimiento que garanticen que los medicamentos dispensados no han vencido y se pueda aplicar correctamente la rotación de lotes en el almacén posteriormente.

Se plantean los requisitos necesarios a tener en cuenta para una correcta recepción de los medicamentos y materia primas cuando llegan a la farmacia, así como los procedimientos de operación que se necesitan para llevar a cabo una recepción adecuada hasta que se realice la inspección de entrada y se da la conformidad de acuerdo a la nota de remisión. Se plantean los procedimientos de almacenaje que se necesitan, así como realizar una distribución interna de estos elementos dentro de la farmacia de acuerdo a una organización preestablecida según los requisitos de las buenas prácticas de almacenamiento de la OMS<sup>19-20</sup>.

Se establecen los requisitos y condiciones que se requieren para llevar a cabo un almacenamiento adecuado y seguro de las materias primas y medicamentos, y evitar errores.

Se describen los requisitos que posibiliten el uso racional de los medicamentos en la distribución para lograr una prescripción adecuada y segura, accesibilidad y asequibilidad con rapidez de los medicamentos a aquellas personas o lugares que los requieran y consumo correcto de los mismos.

Dado que la definición de dispensación está referida a todas las actividades que ocurren desde que la prescripción es presentada en la farmacia, hasta que el medicamento es usado por el paciente, se hace necesario dividir este en 4 puntos. Los primeros 3 puntos relacionan algunas precauciones que se deben tener con relación a la calidad del medicamento a dispensar, en cuanto a las características de su conservación, información acerca del manejo, precauciones, el cumplimiento de las pautas terapéuticas establecidas, el seguimiento de la metodología de receta, método, el control de la calidad y la preparación del personal. La cuarta parte se refiere al procedimiento de elaboración de los medicamentos dispensariales, las

fórmulas magistrales, los preparados oficinales y los de origen natural, con respecto a la aplicación de las Buenas Prácticas de Elaboración Dispensarial de acuerdo con algunas regulaciones internacionales de varios países y con las adaptaciones requeridas en algunos aspectos que se presentan en la elaboración de una fórmula magistral y que resultan diferentes para la elaboración de un preparado oficial o medicamentos de origen natural.

Para las quejas y/o reclamaciones de los usuarios, debe estar establecido un sistema mediante el cual puedan notificar cualquier defecto de calidad detectado en un medicamento y que a su vez, pueda ser notificado al CECMED y a otras instancias superiores que lo requieran para su investigación.

La farmacia debe contar con un sistema de retirada de lotes del mercado, en el cual esté bien establecido el mecanismo a seguir en caso de presentarse un problema con un medicamento, y de comunicación, desde la empresa distribuidora hacia la farmacia y viceversa, que permita que dicho retiro se produzca de forma rápida, efectiva, y que la autoridad reguladora sea informada y pueda verificar si el retiro se realizó conforme al sistema establecido.

En cuanto a las auto inspecciones (auditorías internas), tienen por objetivo evaluar el grado de cumplimiento del aseguramiento de la calidad de los medicamentos como parte de un correcto servicio farmacéutico brindado a los pacientes. Para ello se llevarán una serie de acciones que se incluyen en la propuesta. Se propone que las auto inspecciones, sean realizadas a todas las actividades relacionadas con la calidad de los medicamentos para comprobar su grado de aplicación y cumplimiento. En el caso específico del dispensario puede utilizarse para su realización el mismo equipo de auditores siempre y cuando no forme parte del personal del dispensario. Se incluyen todos los elementos necesarios para la realización de la auto inspección. Relacionado con la vigilancia poscomercialización, es necesario que se establezcan requisitos que permitan realizar una vigilancia a aquellos lotes que se encuentran en el mercado, tanto desde

el punto de vista de la farmacovigilancia, como de la vigilancia farmacéutica. En el caso de la farmacovigilancia, la farmacia debe contar con medios para recolectar datos sobre la aparición de efectos adversos en un medicamento con el propósito de que se pueda evaluar la utilización de los medicamentos empleados, prevenir problemas mayores que pueden presentarse después de haber sido lanzado el producto al mercado y contribuir a controlar las reacciones adversas en la población, sobre todo, en aquellos consumidores sometidos a riesgos más probables. La vigilancia farmacéutica se introduce en la propuesta, con el fin de que la Autoridad Reguladora pueda verificar la integridad de los medicamentos. La farmacia debe apoyar al CECMED cuando sea necesario la realización de muestreos. Este trabajo puede realizarse si la farmacia prepara un programa sistemático de suministro de muestras para su análisis y exista una coordinación con la empresa distribuidora. El CECMED debe comprometerse a la reposición de las muestras extraídas y evitar un déficit de medicamentos en la unidad por esta causa. En cuanto al reenvase, se describen algunos requisitos a tomar en cuenta para el control sobre las operaciones que se realicen en los medicamentos que ingresan a granel a la farmacia y sobre los materiales de envase empleados en ella.

Finalmente, en la actividades de promoción se orienta a los profesionales de los servicios farmacéuticos acerca de la necesidad de chequear, si se recibe algún material de promoción, si el mismo cumple con las orientaciones relacionadas con el producto, tanto generales, como específicas de índole educativa, de acuerdo a lo establecido en la legislación farmacéutica nacional.<sup>20</sup>

A modo de conclusiones, se puede plantear que: se confeccionó una regulación, a partir de los aspectos identificados que establece un conjunto de condiciones e indicadores de calidad de los medicamentos, que deben cumplir las farmacias para su adecuado funcionamiento y que hasta este momento no estaban bien establecidos, con carácter objetivo e integrador. Esta regulación constituye la herramienta de trabajo fundamental para el desarrollo de las farmacias comunitarias,

hospitalarias y de la inspección farmacéutica estatal del CECMED y contiene los elementos fundamentales a tener en cuenta en las farmacias internacionales y los puntos de venta de origen químico y natural así como plantea aspectos de la elaboración dispensarial sobre la base de las Buenas Prácticas correspondientes. Esta regulación contribuirá al funcionamiento eficiente y eficaz de las farmacias en Cuba y es un paso de avance en el fortalecimiento y solidez del Sistema Nacional de Salud cubano. Constituye un documento novedoso, tanto nacional, como internacionalmente, ya que agrupa una serie de aspectos relacionados con la calidad de los medicamentos a tener en cuenta en las farmacias, que en su conjunto no han sido recogidos en ninguna regulación nacional, ni internacional, en materia de la calidad de los medicamentos en las farmacias comunitarias y hospitalarias. La regulación toma en cuenta elementos fundamentales sobre calidad, prescripción y promoción de los medicamentos que forman parte de las actividades fundamentales que integran las pautas generales de la OMS sobre Buenas Prácticas de Farmacias Comunitarias y Hospitalarias. Esta regulación ya ha sido aprobada por el CECMED y sirve de base para llevar a cabo el proceso de acreditación de los servicios farmacéuticos en Cuba. A partir de ella se ha elaborado una guía de inspección para su aplicación en las auditorías internas a las farmacias y por los inspectores del CECMED.

## Referencias bibliográficas

1. CECMED/ MINSAP (Cuba). Revista *Ámbito Regulador*. Edición Ordinaria. La Habana: MINSAP; 2000.
2. La Ley de Salud Pública. Ley # 41. Gaceta Oficial de la República de Cuba. La Habana; 1983.
3. MINSAP(Cuba). Resolución Ministerial # 3. La Habana: MINSAP; 1989.
4. MINSAP(Cuba). Resolución Ministerial #172. Reglamento de la Inspección Estatal de la Calidad de los Medicamentos. La Habana: MINSAP; 1992.
5. Cardona R. Política de medicamentos: una visión latinoamericana. Revista del Instituto

Nacional de Higiene" Rafael Rangel" Caracas, Venezuela 1997; 28: 23-39.

**6.** Vernengo M. Control Oficial de medicamentos. OPS/OMS. 1996. p 48-49

**7.** Buenas Prácticas Dispensariales. Internet. Argentina. 2001.

**8.** La farmacovigilancia como parte del programa de control y vigilancia sanitaria a medicamentos. Colombia: NOTINVIMA 2; 1996.

**9.** CECMED (Cuba). Directrices sobre buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos Regulación 16/2000. La Habana: CECMED; 2000.

**10.** CECMED(Cuba). Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos. Reg. 11/98. La Habana: CECMED; 1998.

**11.** OPS/OMS. Bases para el desarrollo y aprovechamiento sanitario de la farmacia Hospitalaria. Ginebra:OMS; 1987.

**12.** Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Indicadores de garantía de calidad en farmacia hospitalaria. España:Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1995.

**13.** Ministerio de Desarrollo Humano. Secretaría Nacional de Salud (Bol.) Manual de Farmacia. La Paz: Ministerio; 1994.

**14.** Prácticas de farmacia adecuada en la comunidad y en las farmacias de hospitales. . Ginebra: OMS; 1999.(Anexo 7. Serie de informes técnicos # 885)

**15.** Good Pharmacy Practice (GPP). In Community and Hospital Pharmacy Settings. WHO/PHARM/DAP 96.1. Ginebra: OMS; 1996.

**16.** Good Pharmacy Practice. Ginebra: OMS; 1996.

**17.** FIP GPP Guidelines. Ginebra: OMS. 1996.

**18.** Sistema de Gestión de la Calidad. Norma Cubana ISO 9000. 2000. Cuba, La Habana 2001.

**19.** Good Storage Practice Geneva: WHO; 2000.

**20.** Good Storage Practice. Geneva: WHO; 2001.

**21.** Directrices para la inspección de canales de distribución de fármacos. Ginebra: OMS ; 1999( Serie de informes técnicos # 885).

**Recibido:** 15 de julio de 2003

**Aprobado:** 30 de septiembre de 2003

# CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA DE LA VACUNA CUBANA CONTRA EL *Haemophilus influenzae* tipo b EN CONEJOS

Lic. Arlene Rodríguez Silva<sup>1</sup>  
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología<sup>1</sup>

## Resumen

*El Haemophilus influenzae tipo b suele ser la causa fundamental de meningitis bacteriana aguda en lactantes y niños menores de 5 años. En Cuba se ha desarrollado una vacuna contra este cocobacilo que está registrada por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Se presentan los resultados del estudio de inmunogenicidad de la vacuna cubana. Se utilizaron conejos F1 que fueron inmunizados al tiempo 0 y 14 días por vía subcutánea con 10 µg de la vacuna y desangrados a los 21 días de la primera dosis para obtener el suero. Se evaluó la capacidad de la vacuna para inducir anticuerpos IgG contra el cocobacilo, el índice de avidéz de estos anticuerpos, su inhibición específica y actividad bactericida. El título de anticuerpos anti IgG se comparó con el inducido por una vacuna comercial y para evaluar los otros indicadores se utilizó un control positivo resultante de la mezcla de 5 sueros de conejos inmunizados con esta vacuna comercial. Se demostró que la vacuna cubana indujo en conejos niveles de anticuerpos similares a los inducidos por la vacuna comercial y que estos fueron capaces de reconocer de manera específica el polisacárido capsular del Haemophilus influenzae tipo b y además lisar la bacteria.*

*Palabras claves: Haemophilus influenzae tipo b, VACUNA QUIMI-HIB, CONEJOS F1, ANTÍGENO SINTÉTICO, NIÑOS, LACTANTES.*

El *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), cocobacilo Gram negativo, suele ser la causa fundamental de meningitis bacteriana aguda en lactantes y niños pequeños. La meningitis bacteriana es mortal a menos que sea tratada con antibióticos inmediatamente y a pesar de un tratamiento adecuado, se ha visto que un porcentaje de estos niños mueren. Por otro lado, de los pacientes que sobreviven a la infección hay un grupo que queda discapacitado de forma permanente, con secuelas que incluyen sordera, trastornos en el aprendizaje y alteraciones motoras. El Hib también es responsable de hasta la cuarta parte de los casos de neumonía grave en niños pequeños en los países en desarrollo. Otras enfermedades causadas por este patógeno

incluyen epiglotitis, celulitis, bacteriemias, osteoartritis y pericarditis. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que sin vacunación mueren entre 400 000 - 700 000 niños pequeños por año en todo el mundo a causa de una infección por Hib.

En la actualidad existen vacunas Hib conjugadas seguras y efectivas. Tres dosis de una vacuna Hib conjugada cuestan al menos 15 veces más que el conjunto de las seis vacunas básicas del Programa Ampliado de Inmunización, a los precios descontados ofrecidos por el Fondo de las Naciones Unidas para el Desarrollo de la Infancia, razón que ha obligado a continuar las investigaciones en el mundo para el desarrollo de nuevas vacunas o estrategias de inmunización menos costosas.

Un grupo de Instituciones científicas cubanas han desarrollado una vacuna contra el Hib donde el antígeno se ha sintetizado químicamente y se encuentra conjugado a la anatoxina tetánica. El antígeno sintético reproduce un fragmento del polisacárido capsular polirribosilribitolfosfato (PRPc) que está en la cápsula del Hib. Esta vacuna cubana nombrada Quimi-Hib, se encuentra registrada por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) y el año próximo comenzará a utilizarse en la inmunización masiva de los niños cubanos.

Los estudios preclínicos incluyeron, entre otros, los estudios de inmunogenicidad que son los que se presentan en este trabajo donde se hace una caracterización de la respuesta inmunológica de Quimi-Hib en conejos que es el objetivo general de este trabajo.

## Métodos

### Diseño del estudio

Para la caracterización de la respuesta inmunológica inducida por la vacuna Quimi-

Hib se utilizaron conejos hembras F1 con un peso entre 1.8 y 2.2 g procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) y con estado de salud amparado por el certificado sanitario. Los mismos fueron inmunizados al tiempo 0 y 14 días por vía subcutánea con 10  $\mu\text{g}$  de la vacuna y desangrados a los 21 días de la primera dosis. Los sueros se obtuvieron una vez retraído el coágulo y se conservaron en alícuotas a -20 °C. Se conformaron 2 grupos de estudio, 1 con 10 sueros de conejos previamente inmunizados con la vacuna sintética Quimi-Hib y otro con 4 sueros de conejos previamente inmunizados con la vacuna comercial Vaxem Hib (Chiron, Italia) de circulación en el país. Se prepararon 2 sueros de referencia, 1 positivo o C+ y otro negativo o C-. El suero C+ es resultado de la mezcla de 5 sueros de conejos inmunizados con la vacuna Vaxem Hib y el suero C- se obtuvo de la mezcla de 5 sueros de conejos inmunizados con solución salina tamponada con fosfato (PBS).

Se utilizaron 5 lotes diferentes de vacuna Quimi-Hib para la inmunización de los conejos y 1 de la vacuna comercial Vaxem Hib (PRP-OC) que tiene como antígeno, el PRPc obtenido a partir del cultivo del *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) conjugado a la proteína Cross Reacting Material 197 (CRM 197) y se encuentra adyuvada con fosfato de aluminio.

#### Títulos de anticuerpos IgG inducidos contra Hib

Para la determinación de los títulos de IgG anti-Hib inducidos en el conejo, se utilizó un ELISA específico para Hib, no competitivo e indirecto.<sup>1</sup> Se emplearon placas de poliestireno (PE, Maxisorp) y para el recubrimiento se empleó el polisacárido capsular de la bacteria conjugado covalentemente a albúmina sérica humana (HbO-HA) recomendado internacionalmente y distribuido por el National Institute of Biological Standard and Control (NIBSC) de Inglaterra.

Se empleó un conjugado anti-IgG-conejo-peroxidasa de la firma comercial Sigma y como sustrato se usó ortofenilendiamina (OPD)-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Los sueros en evaluación se diluyeron en serie 1/2 desde 1/100 hasta 1/800 y se evaluaron por duplicado en cada placa de ELISA.

Para calcular el título IgG, al suero C+ se le

asignó un título IgG arbitrario de 100 unidades (UA) contra el que se calcularon los títulos de todos los sueros evaluados.

Para el análisis estadístico se utilizó el Software SPSS 10.0 for Windows con el que se compararon los títulos de anticuerpos IgG de los 2 grupos de estudio y para esto se empleó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney y se fijó un error de tipo I de 0,05 (confiabilidad del 95%).

#### Índice de avidéz de los anticuerpos IgG inducidos contra Hib

Para la evaluación de la avidéz relativa, se realizó un ELISA como el descrito en el acápite anterior pero en este caso los sueros evaluados se encontraban a una dilución 1/100 y antes de añadir el conjugado se adicionó una disolución de tiocianato de amonio (NH<sub>4</sub>SCN) a diferentes concentraciones en el intervalo entre 0 y 1,0 M a razón de 100  $\mu\text{L}$ /pozo durante 15 min a temperatura ambiente.

El índice de avidéz se calculó multiplicando el factor de dilución al que se utilizó el suero por la concentración de NH<sub>4</sub>SCN que fue necesaria para desestabilizar el 50 % de la interacción entre el antígeno y el anticuerpo, es decir, la concentración de la sal a la cual la densidad óptica del suero en cuestión disminuye a la mitad teniendo como referencia la densidad óptica del suero en ausencia de la sal.

#### Inhibición específica de los anticuerpos IgG contra Hib

Los experimentos de inhibición específica se llevaron a cabo mediante un ELISA como el descrito anteriormente y previo al desarrollo del mismo, los sueros de los conejos diluidos 1/100 se incubaron con una serie de disoluciones del polisacárido capsular bacteriano (PRPc) durante 16 h a 4°C. Las concentraciones del PRPc estuvieron en el intervalo entre 10<sup>-1</sup> y 10<sup>-10</sup> mg/mL.

Se empleó el lote 00-HIB350-01 de polisacárido capsular bacteriano obtenido en el Instituto del RIVM de Holanda.

Se realizaron además experimentos de inhibición como los descritos anteriormente pero utilizando el polisacárido sintético de la

vacuna Quimi-Hib (PRPs), el PRPs conjugado con albúmina de suero bovino (PRPs-BSA) y el polisacárido 19F de *Streptococcus pneumoniae*. Se empleó el lote 5-201(4) de polisacárido sintético obtenido en el Centro de Estudio Antígenos de la Facultad de Química de la Universidad de la Habana y el polisacárido 19F se obtuvo en el Instituto del RIVM de Holanda.

En estos experimentos se calcula el porcentaje de inhibición según lo referido en la literatura<sup>2</sup> y la concentración del polisacárido para la cual se inhibe el 50 % del reconocimiento del anticuerpo en la placa de ELISA, lo que se determina considerando que el 100 % del reconocimiento se obtiene cuando no está presente el polisacárido.

#### *Actividad bactericida de los anticuerpos inducidos contra Hib*

Para evaluar la capacidad bactericida de los anticuerpos anti-Hib inducidos en los sueros en estudio con Quimi-Hib, el suero C+ y el C-, se utilizaron placas de microtitulación como ha sido descrito para meningococo.<sup>3</sup>

El título bactericida se define como el inverso de la mayor dilución del suero que muestra una reducción de al menos el 50 % de las unidades formadoras de colonias respecto a sus controles.

En paralelo con esto se lleva a cabo la absorción de la actividad bactericida para lo cual se empleó el lote 00-HIB350-01 de polisacárido capsular bacteriano obtenido en el Instituto del RIVM de Holanda.

Para el análisis estadístico se utilizó el Software *SPSS 10.0 for Windows* con el que se compararon los títulos bactericidas totales con los respectivos títulos bactericidas absorbidos de los anticuerpos del grupo de estudio con Quimi-Hib y para esto se empleó la prueba no paramétrica de Wilcoxon y se fijó un error de tipo I de 0,05 (confiabilidad del 95 %).

## **Resultados y discusión**

La vacuna Quimi-Hib se considera una vacuna nueva según definición recogida en la guía vigente para las pruebas preclínicas farmacológicas y toxicológicas de vacunas que fue aprobada en diciembre del 1997 por la

Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales.<sup>4</sup> Según esta, las vacunas nuevas son aquellas que contienen antígenos que no han sido descritos aún en las monografías de la Farmacopea Europea o en los requerimientos de la OMS, o aquellas que usan un nuevo conjugado para antígenos conocidos o aquellas con una nueva combinación de antígenos conocidos o nuevos. El antígeno de Quimi-Hib se obtiene por síntesis química y es, hasta el momento, la primera vacuna con un antígeno de este tipo que demuestra su eficacia en humanos.

La evaluación preclínica de las vacunas nuevas constituye un paso obligado para el licenciamiento de estos productos y aunque se reconoce que modelos animales adecuados no siempre están disponibles y las respuestas en tales modelos no siempre son predictivas de las respuestas en humanos, debe seleccionarse alguna especie animal para llevar a cabo estudios preclínicos durante la fase de desarrollo de la nueva vacuna y sólo después de estos es que se puede pasar a los estudios clínicos.<sup>4</sup>

La regulación "Preclinical Pharmacological and Toxicological testing of Vaccines" (CPMP/SWP/465/95) de la EMEA es de obligada consulta antes de llevar a cabo los estudios preclínicos con una vacuna que se pretenda registrar. Uno de los aspectos a considerar es la farmacodinamia. Los estudios de farmacodinamia se han dividido en primarios y secundarios. La farmacodinamia primaria incluye los estudios de inmunogenicidad y protección para lo cual se sugiere llevar a cabo la cuantificación de la respuesta inmunológica, la caracterización de la misma, la evaluación de la formación de anticuerpos neutralizantes, entre otras.<sup>4</sup>

La evaluación y caracterización de la respuesta inmunológica de Quimi-Hib en conejos que se presenta en este trabajo, fue parte de la información preclínica que conformó el expediente de Registro Sanitario para la solicitud de Inscripción de este producto en el Registro de Medicamentos, solicitud que fue aprobada por el CECMED.

El procedimiento seguido para titular los sueros se utiliza rutinariamente para evaluar vacunas Hib en animales puesto que no se dispone de

Un suero de referencia internacional con concentraciones conocidas de los distintos tipos de anticuerpos. El suero C- se preparó para poder conocer los incrementos de título IgG en los grupos de estudio y el suero C-.

Se determinó el título de anticuerpos IgG contra Hib de todos los sueros. Cada suero en estudio se evaluó 2 veces y los sueros de referencia se evaluaron 5 veces respectivamente. La vacuna Quimi-Hib indujo títulos de anticuerpos IgG con valores entre 26,2 y 297,4 UA y la vacuna Vaxem Hib entre 23,6 y 196,4. Esta variabilidad pudiera estar asociada al uso de modelos animales. Se ha publicado que animales individuales, al igual que los humanos, pueden diferir en su respuesta al mismo lote de vacuna Hib conjugada y esta fluctuación no está relacionada con el método de cuantificación de los anticuerpos porque los sueros controles se evaluaron simultáneamente y se obtuvieron valores similares de anticuerpos.<sup>5</sup> De los 10 sueros evaluados del grupo Quimi-Hib, 3 indujeron títulos inferiores a las 60 UA y se vió que las vacunas utilizadas correspondieron a 3 lotes diferentes por lo que no estuvo asociado a un lote específico de vacuna.

La media geométrica de los títulos (MGT) de anticuerpos IgG inducidos en los conejos inmunizados con la vacuna Quimi-Hib fue de 98,6 UA y en los inmunizados con la vacuna Vaxem Hib fue de 72,6 UA. Para el suero de referencia C+ este valor fue de 100,2 UA y para el C- fue de 17,8 UA. Al comparar las MGT se aprecia un incremento considerable en los títulos IgG de los sueros del grupo con Quimi-Hib, con Vaxem Hib y el suero C+ con respecto al suero C- siendo estos de 5,5; 4,0 y 5,6 veces respectivamente. Cuando se compararon los títulos IgG de los 2 grupos de estudio se vió que no había diferencia estadísticamente significativa entre ellos ( $p > 0,05$ ). El hecho de que el valor de la media geométrica de los títulos de IgG fuera similar para los sueros de los 2 grupos en estudio y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los títulos de IgG alcanzados por uno u otro, permite decir que tanto Quimi-Hib como Vaxem Hib, inducen niveles comparables de anticuerpos IgG en conejos.

Una vez detectada la inducción de una respuesta contra Quimi-Hib fue preciso

caracterizarla teniendo en cuenta que el antígeno es sintético y el mismo reproduce un fragmento del PRPc. Para este propósito se realizaron experimentos de aidez e inhibición y para conocer si estos anticuerpos eran capaces de matar la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), se llevaron a cabo experimentos para evaluar la capacidad bactericida de los anticuerpos generados.

Los resultados individuales de la caracterización inmunológica de los anticuerpos inducidos en conejo tras la administración de la vacuna cubana Quimi-Hib, la vacuna comercial Vaxem Hib y la disolución salina tamponada con fosfato (PBS) se resumen en las tablas 1 y 2.

La aidez del anticuerpo indica la fortaleza del mismo para enlazarse con el antígeno, así la fortaleza del enlace será mayor en la medida que se necesite una disolución más concentrada de  $\text{NH}_4\text{SCN}$  para desestabilizar el 50% de la interacción.<sup>6</sup>

Los resultados del índice de aidez (IA) mostraron que los sueros evaluados tuvieron valores entre 14 y 97. La dispersión de los datos en los sueros en estudio tampoco estuvo asociada a un lote específico de vacuna. De los 10 sueros del grupo de estudio, 2 no se seleccionaron para los estudios de aidez e inhibición por su bajo título de IgG.

El IA medio  $\pm$  la desviación estándar (DS) de los sueros del grupo de estudio y en el suero C+ fue de  $48 \pm 28$  y  $49 \pm 5$  respectivamente (Figura 2). La media de los IA fue similar para los sueros del grupo en estudio y el C+ y esto permitió decir que los anticuerpos generados por Quimi-Hib tuvieron aidez por su antígeno a un nivel comparable con el del control positivo utilizado como referencia en este experimento y que es la mezcla de sueros de conejos inmunizados con la vacuna comercial Vaxem Hib.

Los experimentos de inhibición revisten especial importancia porque el antígeno es obtenido por vía sintética. En estos experimentos se calculó el porcentaje de inhibición para cada concentración de polisacárido y la concentración del mismo para la cual se inhibe el 50 % del reconocimiento del anticuerpo en la placa de ELISA. La especificidad del anticuerpo es mayor en la medida que se necesite una menor

## 12.2 Caracterización de la respuesta...

concentración de polisacárido para inhibir al 50 % ([PRPc]<sub>50%</sub>) el reconocimiento del suero en la placa de ELISA considerando que existan concentraciones similares de anticuerpos en los sueros evaluados.

Para los experimentos de inhibición se seleccionaron 7 de los 10 sueros del grupo de estudio y para los 7 sueros se vió un patrón de inhibición similar al del suero C+ (figura 3). Esto es un resultado importante porque significa que los anticuerpos IgG generados por el antígeno sintético de la vacuna Quimi-Hib fueron capaces de reconocer de manera específica al PRPc del Hib.

Al calcular la [PRPc]<sub>50%</sub> se observó que de los 4 sueros (Hib-T02, 117, 119, 142) con un título IgG medio similar al del suero C+ con 100UA, 2 estaban en el mismo orden de especificidad que el C+ al tener [PRPc]<sub>50%</sub> en el orden de 10<sup>-4</sup>, 1 suero tuvo mayor especificidad y el otro una especificidad ligeramente menor.

Se evaluó además el reconocimiento específico de los anticuerpos IgG del suero Hib-T125 y el C+, por el antígeno sintético PRPs, este antígeno sintético conjugado a BSA identificado como PRPs-BSA, nuevamente se usó el PRPc y también el polisacárido 19F del *Streptococcus pneumoniae* no relacionado con la respuesta a Quimi-Hib. Para ambos sueros se vió el mismo patrón de inhibición en los que hubo un reconocimiento específico por el PRPs, el PRPs-BSA y el PRPc y no fue así con el 19F lo cual era de esperar (figura 4). Se encontró además para ambos sueros que la especificidad fue mayor por el PRPc, seguido por el PRPs-BSA y por último el PRPs. El reconocimiento específico del antígeno por el anticuerpo depende de las formas de presentación y acceso a los epítopes del mismo, de manera que este resultado con el suero Hib-T125 corrobora que los anticuerpos IgG inducidos por la vacuna sintética Quimi-Hib tienen especificidad por el polisacárido capsular del Hib que es el agente patógeno en cuestión. Era de esperar que los anticuerpos del suero Hib-T125 hubieran tenido mayor especificidad por el PRPs que es el antígeno que los indujo, pero el PRPs tiene una talla molecular pequeña y se dificulta la interacción entre ellos, sin embargo cuando se encuentra conjugado a la proteína BSA, la especificidad por él aumenta considerablemente.

La funcionalidad de los anticuerpos se evaluó por un ensayo bactericida para el cual se siguió el procedimiento descrito para meningococos ya utilizado anteriormente en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, de La Habana, Cuba.

La determinación de la actividad bactericida de los anticuerpos del suero contra Hib, se basa en la propiedad que tienen estos anticuerpos de reconocer y unirse a la bacteria para provocar posteriormente la lisis celular mediante la activación del complemento. Después de un período de incubación adecuado con una suspensión de microorganismos viables y una fuente de complemento específico, se determina el número de colonias obtenidas en las muestras y se compara con el control del inóculo, para determinar los títulos bactericidas. Esos títulos bactericidas se expresan como el recíproco de la mayor dilución del suero que muestra una reducción de al menos el 50 % de las unidades formadoras de colonias (UFC) utilizadas en el ensayo.

Teniendo en cuenta que los sueros de conejo, a pesar de estar descomplementados, presentan una actividad bactericida per se,<sup>7</sup> fue necesario llevar a cabo un ensayo de absorción de la actividad bactericida en presencia de PRPc para eliminar los anticuerpos específicos para Hib y comparar esta con la actividad bactericida total y poder conocer así la que está asociada a Hib.

Se determinó el título bactericida de los anticuerpos (TB) con el suero total (TBT) y absorbido (TBA) en 9 de los 10 sueros del grupo de estudio con Quimi-Hib y en los sueros de referencia C+ y C-. El TBT del suero C- se consideró el nivel basal de TB, de manera que los sueros con TBT mayores o iguales a 128 se consideraron positivos, es decir como sueros con actividad bactericida.

Se evaluaron los 10 sueros del grupo de estudio con Quimi-Hib y se presentan los resultados de 9 porque una muestra se contaminó. Los TBT estuvieron en el intervalo de 8 a 1 024 y los TBA de 8 a 64. En el suero C- utilizado como control negativo se detectó un TBT de 64 y un TBA de 32 y en 2 de los sueros del grupo de estudio no se detectó actividad bactericida para un 22 %. La absorción de los 7 sueros del grupo de estudio y del suero C+ con 10 µg de PRPc

redujo la actividad bactericida entre 2 y 32 veces alcanzando valores entre 8 y 64 viéndose una diferencia estadísticamente significativa al comparar los TBT con sus respectivos TBA ( $p < 0,05$ ) en los sueros del grupo de estudio. Los títulos bactericidas expresados como el  $\text{Log}_2$  del recíproco de la última dilución del suero que muestran una reducción de al menos el 50% de UFC utilizadas en el ensayo se reflejan en la figura 5.

El análisis estadístico no se realizó para el suero C+ por contar solamente con 2 datos pero existió un incremento de 4 y 16 veces respectivamente de los TBT respecto a los TBA que está asociado a la presencia de anticuerpos inducidos por Vaxem Hib que son funcionales. Todo lo contrario se vió con el suero C- donde el TBT y el TBA se mantuvieron prácticamente al mismo nivel.

Poder demostrar la capacidad bactericida de los anticuerpos inducidos por Quimi-Hib en conejo es otro resultado importante para esta vacuna sintética porque el objetivo al inmunizar con vacunas en general es que los anticuerpos que se generen sean capaces de matar el agente patógeno una vez producida la infección por este.

La media geométrica de los TBT y los TBA para los sueros del grupo de estudio fue de 219 y 32 respectivamente y para el suero C+ fue de 181 y 23 respectivamente. Como se ve fue ligeramente superior para los sueros del grupo de estudio en relación con el C+ pero lejos de querer saber si la vacuna sintética inducía anticuerpos con mayor título bactericida, lo que es importante, es saber que induce anticuerpos funcionales.

En 2 sueros del grupo de estudio, el TBT y el TBA tuvieron el mismo valor y además el TBT fue igual o inferior al detectado en el suero C- por lo que se consideraron negativos, es decir como sueros sin actividad bactericida. Se considera que la ausencia de actividad bactericida en estos 2 sueros, esté relacionado con la variabilidad intrínseca de los animales.<sup>5</sup> Ambos sueros (Hib.T115 y Hib-T124) coincidieron en tener bajos títulos de IgG y esto pudiera estar relacionado con un sistema inmunológico deficiente en estos animales.

Se puede concluir que el estudio de

inmunogenicidad presentado realiza aportes al conocimiento del comportamiento inmunológico de la vacuna Quimi-Hib en conejos al hacer una caracterización de la respuesta inmune inducida en este modelo animal lo cual permitió demostrar la inducción de títulos de anticuerpos IgG capaces de reconocer de manera específica el polisacárido capsular de la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b y enlazarse a él para provocar la lisis de la célula.

En este trabajo se demuestra que la vacuna Quimi-Hib induce en conejos, niveles de anticuerpos comparables estadísticamente a los inducidos por la vacuna comercial Vaxem Hib y que igualmente la calidad en términos de avidéz, especificidad, así como la funcionalidad de los mismos fueron indicadores con un comportamiento similar al control positivo utilizado como referencia.

## Referencias Bibliográficas

1. Phipps DC, West J, Eby R, Koster M, Madore DV, Quataert SA. An ELISA employing a *Haemophilus influenzae* type b oligosaccharide-human serum albumin conjugate correlates with the radioantigen binding assay. *J Immunol Methods* 1990; 135:121-8.
2. Pillai S, Ciciriello S, Koster M, Eby R. Distinct pattern of antibody reactivity with oligomeric or polymeric forms of the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *Infection and Immunity* 1991;59:4371-6.
3. Heiby EA, Rosenqvist E, Freholm LO, Bjune G, Feiring B, Nekleby H, Rennild E. Bactericidal antibodies after vaccination with the Norwegian meningococcal serogroup B outer membrane vesicle vaccine: a brief survey. *NIPH Ann* 1991;14: 147-56.

#### 12.4 Caracterización de la respuesta...

4. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. London: EMEA; 1997.

5. Madore DV, Strong N, Eby R. Use of animal testing for evaluating glycoconjugate vaccine immunogenicity. *Dev Biol Stand* 1999;101:49-56.

6. Goldblatt D, Pinto Vaz ARJPM, Miller E. Antibody avidity as a surrogate marker of successful priming by *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines following infant immunization. *J Infect Dis* 1998;77:1112-5.

7. Vella PP. Antibody Assays. In: Ellis RW, Granoff DM, editors. Development and clinical uses of *Haemophilus b* conjugate vaccines. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 275.

**Recibido:** 22 de agosto de 2003.

**Aprobado:** 30 de septiembre de 2003.

## TABLAS

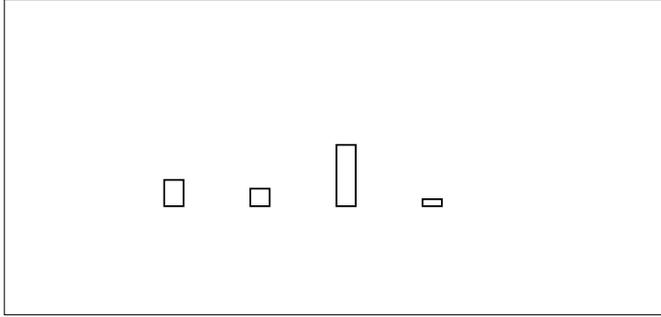
**Tabla 1.** Datos individuales sobre la caracterización de la respuesta inmunológica en conejos inmunizados con Quimi-Hib, Vaxem Hib y PBS

Suero	Vacuna empleada	Título IgG (UA)					IA		[PRP]50% (x 10 <sup>-4</sup> mg/mL)		TBT		TBA	
Hib-T02	EH1005	94,6		91,1			14	19	4,8		1024		32	
Hib-T115	EH2001	26,2		47,0			NR		NR		64		64	
Hib-T117	EH2002	161,5		122,1			81	97	3,7		128		64	
Hib-T118	EH2002	28,1		39,3			NR		NR		1024		64	
Hib-T119	EH2002	82,9		81,5			48	68	0,3		256		32	
Hib-T121	EH2002	278,5		183,7			30	22	24,9		128		8	
Hib-T122	EH2003	297,4		196,2			60	50	22,8		1024		32	
Hib-T124	EH2003	52,1		60,4			30	26	NR		8		8	
Hib-T125	EH2003	170,5		144,3			91	78	2,2		NR		NR	
Hib-T142	EH2004	145,5		145,0			26	25	10,3		512		64	
V-Hib 1	Vaxem Hib	25,9		23,6			NR		NR		NR		NR	
V-Hib 2	Vaxem Hib	196,4		164,0			NR		NR		NR		NR	
V-Hib 3	Vaxem Hib	92,3		88,3			NR		NR		NR		NR	
V-Hib 4	Vaxem Hib	64,5		74,5			NR		NR		NR		NR	
C+	Vaxem Hib	100,2	100,0	100,5	100,0	100,1	52	45	1,9	2,0	256	128	16	32
C-	-	15,1	26,0	11,2	22,4	17,9	NR		NR		64		32	

**Tabla 2.** Datos globales sobre la caracterización de la respuesta inmunológica en conejos inmunizados con Quimi-Hib, Vaxem Hib y PBS

Suero	MGT (CI 95%)	IA ± DS	Media geométrica TBT	Media geométrica TBA
Quimi-Hib	98,6 (44,3-219,5)	48 ± 28	219	32
Vaxem Hib	72,6 (29,5-178,5)	-	-	-
C+	100,2 (100,2-100,2)	49 ± 5	181	23
C-	17,8 (11,9-26,5)	-	-	-

FIGURAS



**Fig.1.** Medias geométricas de los títulos de IgG e intervalos de confianza al 95 %.



**Fig 2.** Índices de avidéz de los anticuerpos anti-Hib de tipo IgG inducidos por la vacuna cubana Quimi-Hib y el suero de referencia C+.

FIGURAS

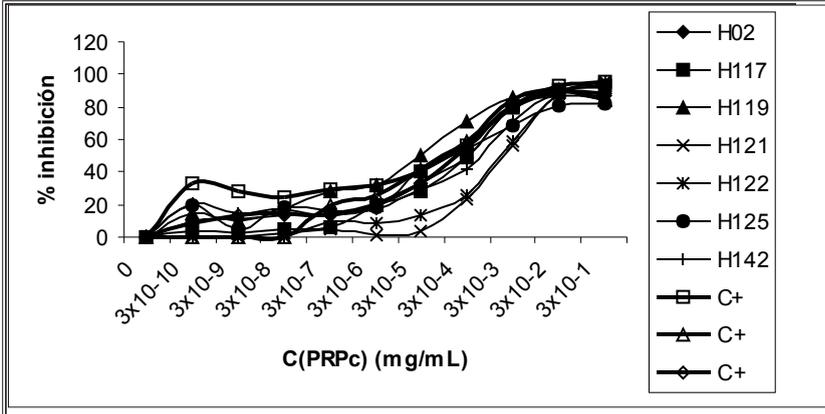


Fig. 3. Porcentaje de inhibición de los sueros a diferentes concentraciones de PRPc.

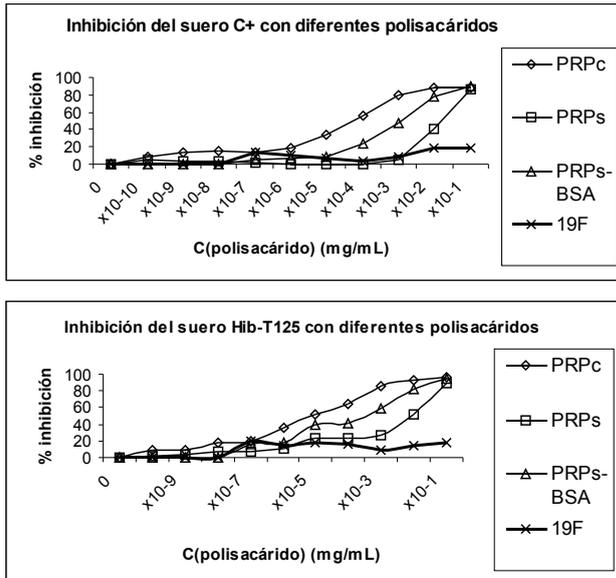
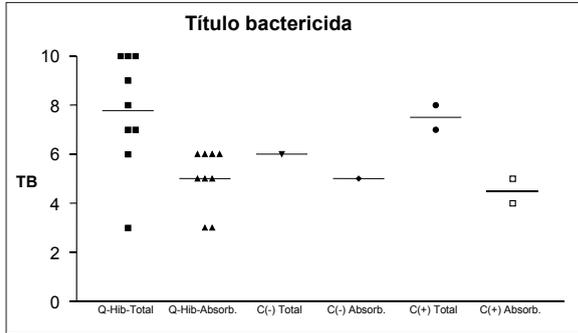


Fig. 4. Porcentaje de inhibición específica a diferentes concentraciones de varios polisacáridos.

FIGURAS



**Fig.5.** Actividad bactericida total y absorbida en sueros del grupo de estudio con Quimi-Hib y los sueros de referencias C+ y C-.

## ACTIVIDAD ACADÉMICA

### Introducción

El desarrollo de la actividad de capacitación y superación del Centro para el Control estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) ha formado parte de su estrategia en el perfeccionamiento del cumplimiento de su misión como Autoridad Reguladora Nacional y ha estado encaminada a sistematizar e ir integrando paulatinamente las vías, formas y modalidades docentes para elevar el nivel técnico-científico y el grado de especialización de su personal y dar respuesta a las demandas del personal de la industria y de otras instituciones que así lo solicitan.

### Superación

La superación del personal y la vida científica formaron parte de la actividad del centro durante el año 2003. Se destaca la participación de 145 profesionales del CECMED en 38 cursos de posgrado impartidos nacionalmente. De forma general la superación del personal y la vida científica se puede reflejar entre otras en las siguientes actividades nacionales:

El adiestramiento recibido por 5 especialistas en técnicas para la producción de interferones y eritropoyetina, proceso de producción en plantas de inyectables, entrenamiento en técnicas microbiológicas, en determinación de carbohidratos y de proteínas por *Lowry*, medios de cultivos y citometría, en instituciones del Polo Científico como el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Instituto Finlay, Instituto Pedro Kourí y la Empresa LIORAD.

La participación en diplomados de aseguramiento de la calidad por 3 especialistas del CECMED, en lo adelante, centro.

La evaluación positiva del tránsito académico de 9 especialistas que cursan maestría. De ellos, 3 se encuentran en fase de preparación de defensa de tesis.

La defensa y obtención del Grado de Máster en

Ciencias por un especialista, con el tema: "Propuesta de Regulación para la Inspección Farmacéutica Estatal a las Farmacias Comunitarias y Hospitalarias".

La celebración de debates científicos realizados en el centro, departamento o grupo de trabajo del mismo y la impartición de quince conferencias científicas por especialistas del centro al resto del personal, resultaron de gran importancia e interés. Entre ellas se puede mencionar la experiencia obtenida en viajes de trabajo a la Autoridad Reguladora de la República Popular China y los resultados de trabajo en el Laboratorio Nacional de Control del Reino Unido.

La superación científico-técnica estuvo insertada también en la actividad internacional en interés de elevar el nivel de profesionalidad y el grado de especialización del personal del centro. Entre estas se destacan el entrenamiento internacional sobre estandarización y control de vacunas contra la hepatitis B y el *Haemophilus influenzae* realizado en Inglaterra y el entrenamiento sobre mecanismos citotóxicos moleculares de las drogas realizado en Canadá, en los cuáles participó un especialista del centro. En Cuba se desarrolló el curso internacional sobre el control de la calidad en la industria biotecnológica y el curso taller sobre el empleo de animales de laboratorio en las investigaciones en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, en los cuáles participaron 2 especialistas del centro. Estas actividades fueron impartidas por profesores invitados extranjeros.

La participación de 124 especialistas en los siguientes eventos nacionales e internacionales, entre ellos:

- Segundo Encuentro Interamericano de Ciencias Farmacéuticas y Nutrición. Hotel Nacional. La Habana

- Primer encuentro Universidad de La Habana. Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas

Filosóficas. MINSAP. La Habana

- IV Congreso Internacional de personas con Discapacidad. Palacio de las Convenciones. La Habana.
- Cuarto Taller Nacional y II Internacional de Procesamiento Aséptico en la Industria Biofarmacéutica. Centro de Biopreparados. Hotel Meliá. La Habana
- Primer Taller Nacional de Metrología, las prácticas metroológicas y su impacto en la cultura Empresarial. Academia de Ciencias de Cuba. La Habana
- Primer Taller: "Directrices sobre Calidad de los Medicamentos en las Farmacias comunitarias y Hospitalarias" CECMED. La Habana
- I Jornada Provincial de la Sociedad Cubana de Medicina Bioenergética y Naturalista y 3ra. Jornada Nacional de Medicina Nacional y Tradicional del Barrio Chino". La Habana. Palacio de las Convenciones. La Habana.
- Taller sobre Productos Naturales celebrado en la Industria Químico - Farmacéutica. La Habana
- I Simposio sobre la Aplicación de la Inmunoglobulina, Antihepatitis B Cubana. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana
- Riesgos en el Trabajador de la Salud. Hospital CIMEQ. La Habana
- Seminario sobre Farmacología Clínica. Centro Nacional de Ensayos Clínicos. La Habana.
- Taller de Oncología. Centro de Inmunología Molecular. La Habana
- Taller de Ciencia y Técnica del Sindicato de la Ciencia. Celebrado en la Academia de Ciencias de Cuba. La Habana.
- Taller de Buenas Prácticas de Productos de la Investigación. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana
- Taller de Vigilancia y postcomercialización. CECMED La Habana
- Taller Internacional sobre el empleo del Animal de Laboratorio en las Investigaciones
- Participación en el 59 Congreso Internacional Panamericano de Homeopatía.
- Seminario sobre Documentación del Sistema de Gestión de Calidad en los Servicios de Salud, impartido por el Profesor Dr Roberto Pittaluga Asesor Académico del Instituto Argentino de Normalización. CECMED La Habana
- Congreso Internacional de Biotecnología, celebrado en el Centro de Ingeniería Genética y

Biotecnología. La Habana.

- Taller Internacional Cuba-Alemania con la participación de especialistas de ambos países. Este encuentro tuvo como objetivo entre muchos otros el intercambio sobre los registros de productos biológicos medicinales en Alemania y la Unión Europea. Nuevas Vacunas: búsquedas relacionadas con la calidad, seguridad y eficacia, consideraciones generales relacionadas con la fase de pre - licencia y los períodos de postcomercialización CIGB, La Habana
- IV Taller sobre Colecciones de Cultivo Microbianos. Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología. La Habana
- Seminario Taller Internacional de Ensayos Clínicos que abordó temas de interés como la estadística en los ensayos clínicos, tratamientos de datos perdidos, análisis de supervivencia entre otros. Los temas fueron impartidos por prestigiosos profesores de instituciones extranjeras como la Universidad de Limburgs, el centro ID2 de Bruselas en Bélgica y profesores cubanos. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana.

## **Docencia**

Las actividades de docentes estuvieron enmarcadas tanto en el ámbito nacional como internacional. Se solicitaron cursos de posgrado por varias instituciones y facultades universitarias con las que se mantienen vínculos de colaboración docente. Entre ellas, la participación en módulos de maestrías. Esto posibilitó la presencia activa de 475 especialistas en 20 actividades de pre y posgrado de carácter nacional y de 68 especialistas en 3 actividades de carácter internacional.

En la Facultad de Farmacia del Instituto Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana, se impartieron las siguientes actividades docentes:

- Estabilidad en la tecnología farmacéutica (parte II)
- Regulación de medicamentos en Cuba (Farmacia Social)
- Farmacia clínica. Regulaciones que rigen la calidad de los medicamentos en su ciclo de vida. Las farmacias.

- Estabilidad para los productos biológicos. (Biotecnología)
- Administración y control de la calidad del diagnóstico por el laboratorio clínico.
- Calidad de los productos biológicos y biotecnológicos
- Aspectos reguladores de los ensayos clínicos

En la Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas se impartieron las siguientes actividades docentes:

- Metodología de la Investigación y Estadística
- Histología

Se desarrollaron además actividades docentes en la Escuela Nacional de Salud en los módulos de riesgos y calidad en los servicios de salud en las especialidades y maestrías de ciencias de la salud; en el instituto Pedro Kourí, en los módulos de aspectos reguladores de ensayos clínicos en la maestría de Epidemiología y en el hospital docente Salvador Allende, se impartieron clases de laboratorio clínico a estudiantes de medicina.

Seminarios, cursos y curso - taller de carácter nacional

• Seminario sobre el registro sanitario de diagnosticadores.

Se desarrolló en el centro el 9 de septiembre con una participación de 25 especialistas donde estuvieron representadas 8 firmas comercializadoras y 5 empresas importadoras de diagnosticadores así como otros especialistas del centro.

Los objetivos del seminario se enmarcaron en el interés por proporcionar una información actualizada sobre los requisitos, el reglamento y los procedimientos vigentes para el Registro Sanitario de diagnosticadores así como capacitar a los participantes en los aspectos prácticos relacionados con la confección del expediente de registro de un diagnosticador.

• Curso sobre el sistemas de gestión de la calidad y normas para la evaluación de productos tumorales.

Este curso se desarrolló en la unidad de evaluación e investigación de productos tumorales (UEIPA) del 30 de junio al 4 de julio de 2003 con 15 participantes de este centro relacionados con esta temática. Sus objetivos

fundamentales fueron introducir a los participantes en temáticas sobre los sistemas de gestión de la calidad (SGC) según Normas ISO 9000 y sus requisitos, abordar definiciones y términos relacionados con el tema, intercambiar con los especialistas sobre la importancia de un (SGC) y contribuir al conocimiento y aplicación de temas como metrología, control de documentos y auditorías internas, entre otras.

Curso de inmunología celular y molecular.

Este curso se impartió del 22 de septiembre al 20 de octubre de 2003 a los especialistas del centro cuyo trabajo estuviera relacionado con las Ciencias Biológicas. En el mismo, se brindaron elementos generales sobre inmunología a manera de recordatorio para aquellos especialistas que no habían estudiado esta ciencia antes o que se habían desvinculado de la misma por mucho tiempo, se actualizaron los criterios inmunológicos que rigen esta rama de las ciencias biológicas en el mundo y se abordaron los mecanismos inmunológicos desde el punto de vista celular y molecular.

•Curso- Taller sobre sistemas de gestión de la calidad de las normas ISO 9000.

El curso se desarrolló en el CECMED, del 6 AL 9 de octubre. Participaron un total de 33 especialistas del propio centro y otras entidades del polo involucrados en el desarrollo e implantación de un sistema de gestión de la calidad

El objetivo básico fue introducir a los participantes en la temática relacionada con los sistemas de gestión de la calidad (un SGC) según normas ISO 9000, abordar definiciones y términos relacionados con el tema, intercambiar con los especialistas sobre la importancia de implantar un SGC y el papel de todo el personal involucrado en este sentido y el papel del cuadro administrativo en la asimilación e implantación de un SGC.

•Curso de ensayos clínicos para directivos.

El curso tuvo 2 ediciones, estas se desarrollaron en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) en los meses de enero y febrero de 2003, se impartieron 16 h. De clases con el objetivo de preparar a directivos del MINSAP en temas relacionados con el estado del arte regulador en

el mundo y los principales desafíos para Cuba en esta temática, así como la situación mundial en esta temática, así como la situación mundial y cubana en cuanto a las regulaciones sanitarias.

- Curso básico de ensayos clínicos para investigadores clínicos.

El curso tuvo 2 ediciones, estas se desarrollaron en la facultad de ciencias médicas del hospital Calixto García, y en la facultad de Ciencias Médicas del hospital Salvador Allende en el mes de septiembre del 2003. Este curso constó de 16 horas de clases y en él se actualizó la temática de los ensayos clínicos y sus aspectos reguladores.

- Curso - taller de carácter internacional

- Curso-Taller sobre evaluación reguladora de evidencias de bioequivalencia para el registro de medicamentos.

Este curso se programó atendiendo a la necesidad de perfeccionamiento y adiestramiento para los especialistas de la Autoridad Sanitaria de Panamá y partiendo de la experiencia de Cuba en la evaluación y elaboración de las regulaciones nacionales de biodisponibilidad y bioequivalencia. Se impartió del 9 al 20 de junio de 2003 en 2 grupos diferentes de 15 y 17 participantes, con un total de 80 horas.

Sus objetivos estuvieron dirigidos a introducir a los participantes en la temática relacionada con la importancia e impacto, así como los aspectos focales, de los estudios de bioequivalencia que se presentan para respaldar la eficacia de los productos genéricos, copia o multiorigen en el registro de los medicamentos y a abordar las tendencias más actualizadas acerca de los aspectos reguladores y requerimientos necesarios para la evaluación de los estudios de bioequivalencia.

- Curso sobre los requerimientos y evaluación de estudios de estabilidad para el registro de medicamentos

Este curso se desarrolló del 14 al 18 de julio de 2003 en el Instituto Nacional de Control de Calidad de Salud (INCQF) Fundación "Osvaldo Cruz" Río de Janeiro, Brasil. Formó parte del programa de intercambio entre el CECMED y el

INCQF y se realizó en representación de los intereses de la parte brasileña. Participaron 21 especialistas provenientes de ANVISA, INCQS, Farmanguinhos y Biofarmanguinhos.

Sus objetivos fueron introducir a los participantes en la temática relacionada con la importancia y aspectos focales de los estudios de estabilidad que se presentan para respaldar el plazo de validez en el registro de los medicamentos. Abordar las tendencias más actualizadas acerca de los aspectos reguladores y requerimientos necesarios para la evaluación de los estudios de estabilidad para el registro de sustancias farmacéuticas activas y productos farmacéuticos, nuevos y conocidos, en particular para vacunas así como los aspectos necesarios para la evaluación de sustancias y productos farmacéuticos biológicos y biotecnológicos.

A modo de resumen se puede afirmar que el CECMED ha desarrollado una reconocida actividad de capacitación y superación enmarcada en los propósitos de su propia proyección académica, encaminada a elevar el nivel científico-técnico y el grado de especialización de su personal y contribuir a ello con el personal de la industria y de otras instituciones en su área de competencia, como parte de su misión como Autoridad Reguladora Nacional.

Estas acciones han permitido crear las condiciones encaminadas a diseñar una política para la estructuración y posterior ejecución de un Sistema Académico de Reglamentación Farmacéutica que contemple de forma coherente y articulada la impartición en una primera e inmediata etapa de un diplomado y la especialización en la temática en coordinación con el Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana (IFAL), como rector de la actividad docente en la rama.

## INTERCAMBIO INTERNACIONAL

Durante el año 2003 el Centro para el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), desplegó una importante y fructífera actividad internacional de carácter oficial en la atención a especialistas que visitaron la institución y en el fortalecimiento de sus vínculos como Autoridad Reguladora de Medicamentos.

Las visitas a la institución estuvieron dirigidas a identificar la conducta a seguir para en el registro de productos para su comercialización y conocer los procedimientos para el de registro en Cuba de medicamentos, incluyendo los de origen natural y productos de utilidad como suplemento nutricional.

Se realizaron inspecciones conjuntas con representantes de otras autoridades sanitarias a instalaciones de fabricación y comercialización de productos cubanos.

En visitas recibidas, especialistas del CECMED pudieron conocer propuestas para la producción de aerosoles y su registro, la gestión de valores y las redes de comunicación de empresas de medicamentos, alternativas de cooperación en la elaboración de una farmacopea cubana de plantas medicinales, el intercambio en materia de toxicología y el conocimiento de las experiencias cubanas en las regulaciones de productos biológicos y de ensayos clínicos. Algunos de los visitantes impartieron conferencias.

Se recibieron delegaciones de Autoridades Sanitarias con el fin de conocer el Centro, presentar las características y funciones de entidades homólogas y promover el intercambio y la armonización de la actividad de reglamentación farmacéutica.

Se realizaron intercambios en el marco del convenio intergubernamental con la delegación de la Autoridad Reguladora de Indonesia a partir de los intereses de cooperación mutua y la posible armonización de reglamentaciones farmacéuticas. Con objetivos semejantes se desarrollaron conversaciones con funcionarios

del Ministerio de Salud del Perú y de Japón.

Como parte de la actividad con la OMS participó del 22 al 26 de septiembre en Copenhague, Dinamarca una especialista del centro, como asesor a temporera de la OMS, en la evaluación de calidad del proyecto piloto de esta organización para la gestión y acceso a productos contra la Malaria, Tuberculosis y HIV-SIDA, de calidad asegurada.

Especialistas del CECMED fueron seleccionados como asesores temporeros de la OMS para formar parte de los equipos de inspección y seguimiento de las Autoridades de Pakistán, Brasil, China y Tailandia en el año 2003, como el inicio de una colaboración que se mantendrá en el 2004.

**2do AVISO DE LA 1ra CONFERENCIA DE REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA  
Y EL 1er TALLER SANITARIO DE DIAGNOSTICADORES**

Con motivo de la celebración del 15 aniversario de la creación de la Autoridad Reguladora Nacional de Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), le invita a participar en la Jornada Conmemorativa que se celebrará del 1 al 21 de Abril de 2004, con el objetivo de contribuir al perfeccionamiento del desempeño de la actividad reguladora sobre los medicamentos y los diagnosticadores. A tal efecto estamos convocando a la 1ra Conferencia de Reglamentación Farmacéutica y el 1er Taller de Regulación Sanitaria de Diagnosticadores.

**Sedes**

Los eventos sesionarán auspiciados por diferentes centros de investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos y diagnosticadores, entre los que se encuentran los Centros del Polo Científico del Oeste y de la Industria Farmacéutica.

**Instituciones participantes:**

•OMS/OPS	•MINSAP
•MINBAS	•MINFAR
•Sociedades Científicas	•IFAL
•CENATOX	•CDF
•CIM	•CIGB
•Instituto "Finlay"	•CIDEM
•IPK	•CENIC
•CENCEC	•Quimefa
•FarmaCuba	•Firmas Comercializadoras
•CENTIS	•EPB "Carlos J. Finlay"
•CNB	•CIE
•Laboratorios DAVIH	•LABEX
•CENSA	

**Objetivos:**

Realizar una valoración conjunta del estado del arte internacional y nacional de la Regulación Farmacéutica y de Diagnosticadores, de las características de su implementación y de las necesidades identificadas.

Promover la transparencia y la comunicación en el accionar del CECMED, así como incrementar la definición de los roles y la mutua retroalimentación de la Regulación Farmacéutica y de Diagnosticadores.

**Temáticas:**

**a) Medicamentos**

- Estudios de Estabilidad para el Registro y la Autorización de Ensayos Clínicos de Medicamentos y Biológicos
- Vigilancia Poscomercialización
- Proceso de Registro
- Control de Medicamentos de Origen Natural
- Control de Sangre y Hemoderivados
- Comparabilidad de Productos Biológicos
- Intercambiabilidad Terapéutica de Medicamentos Genéricos
- Ensayos Clínicos

**b) Diagnosticadores**

- Proceso de Registro
- Buenas Prácticas de Fabricación, Laboratorio y Distribución
- Vigilancia Poscomercialización
- Liberación de Lotes

**Aspectos Organizativos:**

Los eventos sesionarán mediante Comisiones de Expertos especializadas en cada tema, nombradas al efecto, las que comenzarán a trabajar de inmediato. Durante la Jornada se

debatirán los temas en talleres organizados en sedes alternativas y se emitirán recomendaciones, las que se resumirán en la sesión plenaria que se celebrará el 21 de Abril.

Comité Organizador

Dr. Rafael Pérez Cristiá	M. Sc. Celeste Sánchez
Dr. Alfredo Céspedes	Lic. Olga L. Jacobo
Lic. Manuel Morejón	Dr. Jesús Saiz

2 de Octubre del 2003

"Año de Gloriosos Aniversarios de Martí y del Moncada"

## ¿COMO 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. Esta constituye su segunda edición, Anuario Científico, 2004.

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.
- Resultado de trabajo experimental y resúmenes de trabajos para tesis de grado científico, hasta 12 cuartillas.
- Otros artículos de divulgación o comunicaciones (noticias), hasta 6 cuartilla.

Los trabajos deben escribirse a doble espacio, con márgenes no inferiores a 2,5 cm y de 28 a 30 líneas por cuartilla en letra Time New Roman 12 puntos. Cada línea debe tener 60 golpes de máquina para un total en la cuartilla de 1 800 caracteres.

Todas las páginas se numerarán 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 (Dr., Lic., Téc.); grado científico (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 y 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 le 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 desarrollará los párrafos que necesite para explicar el problema a investigar, presentar los antecedentes de los hechos hasta el momento de acuerdo con la bibliografía pertinente y definir los objetivos. Hay que manifestar de forma breve y clara cuál es el propósito al escribir el artículo.

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

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

Las fotografías, gráficos, dibujos, esquemas mapas, se denominarán figuras, tendrán numeración 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 fina 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 presentarán 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 informarán en unidades del SI o permitidas por este. Si se desea añadir las unidades tradicionales, éstas se escribirán entre paréntesis.

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

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

[saiz@cecmecmed.sld.cu](mailto:saiz@cecmecmed.sld.cu) y  
[cecmecmed.@cecmecmed.sld.cu](mailto:cecmecmed.@cecmecmed.sld.cu)

## Consejo Editorial