

ANUARIO CIENTÍFICO CECMED 2017

Año 15

ISSN 1817-3152

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

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

Comité editorial

Presidente:

DrC. Rafael Pérez Cristiá

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

Miembros:

MC. Liliana Figueras Ferradás

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

MC. Yaquelin Rodríguez Valdés

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

MC. Olga Lidia Jacobo Casanuevas

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

MC. Dulce Martínez Pereira

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

MC. Reynaldo Hevia Pumariega

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

DrC. Giset Jiménez López

Editores

M.C. Aymé Suárez Torra

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

MC. Lisette Pérez Ojeda

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

Lic. Dania Silva Hernández

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas.

Árbitros:

Miembros del consejo científico

DrC. Ismary Alfonso Orta

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

DrC. Celeste Sánchez González

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

DrC Carmen Fernández Molina

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

DrC. Diadelis Remírez Figueredo

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

MC. Javier E. Vázquez Romero

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

Lic. Diana Pereda Rodríguez

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

Ing. Ernesto Suárez Rodríguez

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

Dra. Deybis Orta Hernández

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

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

Realización de Cubierta y contracubierta: Liliana Cambas Baños, Javier Vázquez Romero y Aymé Suárez Torra.

ANUARIO CIENTÍFICO CECMED

Teléfono: (537)216 4383.

correo electrónico: anuario@cecmecmed.cu



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



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

Calle 5ta. A, entre Calles 60 y 62, Reparto Miramar, Playa, La Habana, Cuba.

Teléfono: (537) 216 4100.

Correo electrónico: cecmecmed@cecmecmed.cu

www.cecmecmed.cu

SUMARIO / CONTENTS

EDITORIAL

El acceso abierto en las publicaciones científicas/ 5
Ayme Suárez Torra

CONTRIBUCIÓN ESPECIAL

El CECMED de Cuba como Observador en el actual Consejo Internacional de Armonización Farmacéutica ICH/ 7
Celeste Aurora Sánchez González

ARTÍCULOS ORIGINALES

Implementación del Reglamento de Autorización y Control a establecimientos de sangre/ 9
María del Pilar Álvarez Castelló, Ariel Soza Carrero, Idalmis Scull Calderín y Alina Mesa Álvarez

Eficacia del proceso de retiro de medicamentos defectuosos en Cuba/ 15
Diana Pereda Rodríguez, Grethel Ortega Larrea y Mayra González Rodríguez

Vigilancia activa centrada en el paciente desde la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos/ 21
Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta, Roselí Robaina González, Naivis Orquídea Borrero Coss, Lizandra Fuente de la Torre, Yarianna Esther Martínez Guerra, Carlos Mosqueda Gorina y Carmen Portuondo Sánchez

Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos como herramienta de la vigilancia de Productos Sanitarios/ 29
Reynaldo Hevia Pumariéga, Adriana Mederos Gómez, Roselí Robaina González y Árida Hernández Mullings

Diseño y validación de un método inmunoenzimático tipo Dot-blot para identificar el componente pertussis en vacunas/ 35
Liris Pacheco Amorós, Orlando Rodríguez Fernández, Deneb García Martínez, Susel Sariégo Frómata, Alina Álvarez López y Ana Lara Sterling

Comparación de tres métodos de extracción de ADN para detectar contaminación por micoplasmas en cultivo de células/ 39
Angélica García Arechavaleta, Adrián Alfonso Echezabal, Elva Carmo-na Toledo, Iván Manuel Sosa Gallo, Ananidia Rivero Duperey, Diana Bebelagua Cruz y Carmen Fernández Molina

Diseño de un curso virtual para el estudio del gestor de bases de datos ACCESS/ 45
Carmen Luisa Portuondo Sánchez y Madelayne Muñoz Morejon,

COMENTARIOS

Acciones de promoción del Servicio de Información sobre Medicamentos de la Autoridad Reguladora/ 49
Roselí Robaina González, Adriana Mederos Gómez, Árida Hernández Mullings, Reynaldo Hevia Pumariéga

Ensayos clínicos y regulación sanitaria en terapia génica/ 53
Javier Eduardo Vázquez Romero

Nuevas funcionalidades en la web del Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos/ 59
Jesús Soto Mitjans y Carmen Portuondo Sánchez

EDITORIAL

Open Access in scientific journals/ 5
Ayme Suárez Torra

SPECIAL CONTRIBUTION

CECMED of Cuba as Observer at the current International Council for Pharmaceutical Harmonization ICH/ 7
Celeste Aurora Sánchez González

ORIGINAL ARTICLES

Implementation of the Regulation for Authorization and Control of blood establishments/ 9
María del Pilar Álvarez Castelló, Ariel Soza Carrero, Idalmis Scull Calderín y Alina Mesa Álvarez

Recall of defective drugs in Cuba, process efficacy/ 15
Diana Pereda Rodríguez, Grethel Ortega Larrea y Mayra González Rodríguez

Patient-centered active surveillance from the National Drug Regulatory Authority/ 21
Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta, Roselí Robaina González, Naivis Orquídea Borrero Coss, Lizandra Fuente de la Torre, Yarianna Esther Martínez Guerra, Carlos Mosqueda Gorina y Carmen Portuondo Sánchez

Drug Information and Surveillance Unit as a tool of the sanitary products surveillance/ 29
Reynaldo Hevia Pumariéga, Adriana Mederos Gómez, Roselí Robaina González y Árida Hernández Mullings

Design and validation of an immunoenzymatic method Dot-blot type to identify the pertussis component in vaccines/ 35
Liris Pacheco Amorós, Orlando Rodríguez Fernández, Deneb García Martínez, Susel Sariégo Frómata, Alina Álvarez López y Ana Lara Sterling

Comparison of three methods of DNA extraction to detect contamination by mycoplasmas in cell culture/ 39
Angélica García Arechavaleta, Adrián Alfonso Echezabal, Elva Carmo-na Toledo, Iván Manuel Sosa Gallo, Ananidia Rivero Duperey, Diana Bebelagua Cruz y Carmen Fernández Molina

Design of a virtual course for the study of ACCESS database manager/ 45
Carmen Luisa Portuondo Sánchez y Madelayne Muñoz Morejon,

COMMENTS

Promotion actions of the Drug Information Service of the Regulatory Authority/ 49
Roselí Robaina González, Adriana Mederos Gómez, Árida Hernández Mullings, Reynaldo Hevia Pumariéga

Clinical trials and regulatory affairs on gene therapy/ 53
Javier Eduardo Vázquez Romero

New features on the CECMED website/ 59
Jesús Soto Mitjans y Carmen Portuondo Sánchez

INFORMES TÉCNICOS INSTITUCIONALES

Resultados del trabajo del Consejo Científico. CECMED 2016/ 63

Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta y Aymé Suárez Torras

Farmacovigilancia en la Autoridad Reguladora de Cuba. Programa de actividades en el intercambio técnico con Argentina, 2017/ 69

Ismary Alfonso Orta, Florencia Giné, Giset Jiménez López, Reynaldo Hevia Pumariega, Grethel Ortega Larrea, Beatriz Alfonso Zamora y Rafael Pérez Cristiá

INFORMACIÓN

Instrucciones a los autores/ 73

TECHNICAL INSTITUTIONAL REPORTS

Results of the work of the Scientific Council. CECMED 2016/ 63

Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta y Aymé Suárez Torras

Pharmacovigilance in the Regulatory Authority of Cuba. Program of activities in the technical meeting with Argentina, 2017/ 69

Ismary Alfonso Orta, Florencia Giné, Giset Jiménez López, Reynaldo Hevia Pumariega, Grethel Ortega Larrea, Beatriz Alfonso Zamora y Rafael Pérez Cristiá

INFORMATION

Instructions to the authors/ 73

EDITORIAL

EL ACCESO ABIERTO EN LAS PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

El acceso abierto (AA) se ha consolidado como un modelo alternativo de comunicación científica, que promueve la eliminación de las barreras económicas, tecnológicas y legales que limita la posibilidad de llegar a la información científica, académica y cultural que representa el conocimiento humano.

Este movimiento se perfiló a través de tres declaraciones fundacionales, conocidas como BBB, en las que se define el concepto, la filosofía y las estrategias para lograr el acceso abierto: la Budapest Open Access Initiative, la Bethesda Statement on Open Access Publishing, y la Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities.

Basado en sus elementos esenciales, se define que la literatura en acceso abierto es “digital, online, gratuita y libre de restricciones debidas a los derechos de explotación y a las licencias de uso”; El AA, así definido, sin ninguna barrera que limite el acceso y la reutilización de las publicaciones, es catalogado por muchos autores como AA ideal.

La publicación en acceso abierto tiene numerosas ventajas. En la medida en que se facilita el acceso, se favorece la transmisión de los conocimientos y se puede mejorar la utilización de los resultados científicos, lo que es particularmente importante para los países en desarrollo, ya que no existen las barreras que impiden el flujo de conocimientos.

En Cuba los aspectos relacionados con el acceso amplio y equitativo al conocimiento y la información, han estado en el centro de las políticas de desarrollo social del país desde 1959, como instrumentos para lograr el avance científico, económico y cultural de la nación. En el 2016, se demuestra que el 62,7 % de la producción científica cubana se encuentra disponible a través de revistas de acceso

abierto, lo que sitúa al país en una situación ventajosa para la difusión de sus resultados de investigación a través de esta vía.^{1,2}

El acceso abierto, aunque no da derecho a remuneración alguna, propicia mayor visibilidad y de hecho se convierte en un incentivo para aquellos autores interesados en disseminar de forma libre sus hallazgos, con las posibilidades intrínsecas de recibir peticiones de publicación de su artículo en otras revistas científicas, cubanas o no, de recibir mensajes de reconocimiento de diferentes lectores o simplemente las alertas o la información de que su documento ha sido citado por otros; aspectos todos que contribuyen, por un lado, al prestigio del autor y por otro, a tener conciencia plena y concreta de su aporte, aunque sea diminuto, al desarrollo del conocimiento en cualquiera de sus aristas. El acceso abierto también supone ventajas para los directivos de las publicaciones científicas porque pueden gestionar contribuciones novedosas de autores reconocidos y encontrar nuevos lectores, aspectos que favorecen el impacto de la revista científica en su conjunto.

La revista Anuario Científico CECMED, en particular, está entre las publicaciones científicas cubanas de acceso abierto a su contenido, reconoce, por tanto, el derecho público de la sociedad en su conjunto de beneficiarse con los resultados científicos publicados y de compartir toda la información necesaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez Tarragó N. Política para el acceso abierto a la producción científica del Sistema Nacional de Salud de Cuba [tesis]. Granada: Universidad; 2010.
2. Casate Fernández R. El panorama del acceso abierto en Cuba. Estrategias y modelo para su desarrollo. La Habana, Cuba: Instituto de Información Científica y Tecnológica (IDICT); 2011.

MSc. AYME SUÁREZ TORRA
Comité Editorial

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

EL CECMED DE CUBA COMO OBSERVADOR EN EL ACTUAL CONSEJO INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN FARMACÉUTICA ICH**CECMED of Cuba as Observer at the current International Council for Pharmaceutical Harmonization ICH***Celeste Aurora Sánchez González¹***RESUMEN**

Se brinda una breve panorámica de las reformas que realiza el actual ICH de los Requerimientos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, entre las que se encuentra su alcance internacional que favorece la incorporación a esta organización de nuevas autoridades reguladoras de medicamentos. Se informa sobre la aceptación del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de Cuba en calidad de Observador en el ICH y los beneficios de este hecho para ambas instituciones. Se describen los requisitos de elegibilidad para optar por la categoría de Miembro y los retos para alcanzarla.

Palabras clave: Reglamentación; ICH; Autoridad Observadora.

A partir de 2015 el Consejo Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), se encuentra en un proceso de reformas enfocadas a su entidad legal, financiamiento, gobernanza, transparencia y alcance internacional.^{1,2} Esta última incluye su apertura a otras autoridades reguladoras de medicamentos, conscientes de que los logros alcanzados son el fruto de un intenso y mantenido trabajo conjunto en su misión de alcanzar una mayor armonización en la interpretación y aplicación de los lineamientos técnicos para el registro, así como de eliminar la duplicación de ensayos para alcanzar las exigencias reguladoras.

A lo largo de los últimos 20 años, las guías que ha promulgado este ICH sobrepasaron las fronteras de los países miembros y ostentan hoy día un notable reconocimiento en el panorama reglamentario mundial. Es por esto que uno

ABSTRACT

It provides a brief overview of the reforms undertaken by the current International Council for Harmonization of Technical Requirements for Human Medicinal Products (ICH) and its international outreach, which benefits the incorporation of new regulatory authorities of medicines. The approval of the Center for the State Control of Drugs and Medical Devices (CECMED) of Cuba as an ICH Observer and the benefits for both institutions of this fact is reported. The eligibility criteria for the category of Member and the challenges to achieving it are described.

Keywords: Regulation; ICH; Observer Authority.

de los objetivos de la apertura es que cada vez un número mayor de autoridades adopten las regulaciones promulgadas y se sumen al desarrollo y actualización de otras.

Desde que ICH fue establecida en 1990, se han aprobado más de 60 lineamientos en los objetivos de Calidad (Q con 23), Seguridad (S con 14), Eficacia (E con 20) y Multidisciplinarias (M con 5).

La Autoridad Reguladora Cubana de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), perteneciente al Ministerio de Salud Pública, fue aceptada el pasado 9 de noviembre de 2016 como Observadora, en la Asamblea de ICH realizada en Osaka, Japón.³ Cuba tiene uno de los mejores sistemas de innovación en América Latina en el área de productos biológicos y biotecnológicos, desarrollado con la propiedad intelectual, la calidad y el sistema regulador nacional, por lo que ofrece a ICH con su ingreso, la posibilidad de compartir en base a la experiencia acumulada en este campo.

¹ Doctor en Ciencias Farmacéuticas, Investigador Titular.

La aceptación para integrar este distinguido foro implica un reconocimiento de la capacidad de Cuba para aportar a ICH su experiencia en el sistema de regulación y control de medicamentos desarrollados por su industria farmacéutica, en el campo de la biotecnología, tales como los anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes. Trae como consecuencia que los especialistas cubanos en estas materias también puedan integrar los grupos de trabajo de expertos internacionales que discuten las pautas y tendencias que son aplicadas en todo el mundo en el proceso de construcción de los lineamientos de ICH.

La designación del CECMED como Observador en ICH tiene un impacto relevante en la credibilidad de su desempeño y en la aceptación de sus decisiones dentro y fuera del país, lo que respalda su labor sanitaria nacional y la calidad de los medicamentos aprobados por el mismo. Constituye un impulso para las acciones de convergencia reguladora y de reconocimiento mutuo con otras autoridades y un aval para las exportaciones de los productos farmacéuticos que regula y controla.

Este paso del CECMED a la ICH, ha sido precedido por su certificación en el 2010 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como Autoridad de Referencia para la Región de Las Américas, condición que fue ratificada en el proceso de recertificación concluido a inicios de 2017⁴ y que muestra elocuentemente el desarrollo y madurez alcanzados en el cumplimiento de su misión de promover y proteger la salud de la población, que se extiende cada vez más fuera de las fronteras nacionales.

Con la incorporación del CECMED son nueve las autoridades reguladoras representadas como observadoras en ICH:

1. Australia. *The Therapeutic Goods Administration (TGA)*.
2. China Taipei. *The Food and Drug Administration (TFDA)*.
3. Cuba. *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)*.
4. India. *The Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO)*.
5. Kazajistán. *The National Center for the Expertise of Drugs, Medical Devices and Equipment (National Center, Kazakhstan)*.
6. México. *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)*.
7. Rusia. *The Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor)*.
8. Singapur. *The Health Sciences Authority (HAS)*.
9. Suráfrica. *The Medicines Control Council (MCC)*.

Es amplio el trabajo a desplegar por el CECMED y la industria farmacéutica cubana para alinear y adoptar

los lineamientos de ICH en adelante así como para continuar profundizando en la adopción e implementación de los más altos estándares para los medicamentos del país. Constituye un objetivo también continuar avanzando en la membresía de ICH y pasar de la categoría de Observador a la de Miembro, para lo cual se requiere cumplir con los criterios de elegibilidad vigentes que son:

- Participación regular al menos en tres reuniones de ICH durante dos años consecutivos previos a la solicitud.
- Poseer expertos nombrados en grupos de trabajo.
- Aplicación, al menos de los Lineamientos de ICH referidos a Estabilidad (Q1).
- Buenas prácticas de Manufactura de Ingredientes Farmacéuticos Activos (Q7).
- Buenas Prácticas Clínicas (E6).

Ya se encuentran en curso en el CECMED las acciones encaminadas al cumplimiento de estos requisitos y para el desarrollo de una estrategia de diagnóstico de cumplimiento-adopción, no solamente de las tres guías antes mencionadas, sino para todas las emitidas.

Conflictos de intereses

La autora declara que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lindström-Gommers L. Overview of ICH Reform and its Vision. Update after one year of operation of the ICH Association (legal entity). Procedures of ICH/DIA Japan, Tokyo, 12 November 2016.
2. ICH. History. The Evolution of ICH. Switzerland: ICH; 2015. Access: 2017 Mar 20. Available at: <http://www.ich.org/about/history.html>.
3. ICH. Membership. Current Members and Observers. Switzerland: ICH. Access: 2017 Mar 20. Available at: <http://www.ich.org/about/membership.html>.
4. Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos. Washington, D. C.: OPS; 2010. Acceso: 20 Abr 2017. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615%3A2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&catid=1267%3Aquality-drug-regulation&Itemid=1179&lang=es

Recibido: 17 de mayo de 2017.

Aceptado: 11 de junio de 2017.

Celeste Aurora Sánchez González. Sección de Políticas y Asuntos Reguladores. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: evareg@cecmecmed.cu

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

IMPLEMENTACIÓN DEL REGLAMENTO DE AUTORIZACIÓN Y CONTROL A ESTABLECIMIENTOS DE SANGRE

Implementation of the Regulation for Authorization and Control of blood establishments

María del Pilar Álvarez Castelló,¹ Ariel Soza Carrero,²
Idalmis Scull Calderín³ y Alina Mesa Álvarez²

RESUMEN

Introducción: El Reglamento del Sistema de Autorización y Control a los Establecimientos de Sangre emitido por el CECMED mediante la Resolución No. 103-2012, estableció los requisitos para solicitar, evaluar y otorgar la autorización sanitaria a estas entidades, así como para la certificación de las buenas prácticas.

Objetivo: Evaluar la implementación del Reglamento desde 2013 hasta diciembre de 2016.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó indicadores para evaluar la eficacia de la implementación: capacitación ofrecida, solicitudes de trámites de establecimientos de sangre recibidos y aceptados, trámites evaluados, inspecciones realizadas, así como autorizaciones sanitarias y certificaciones de buenas prácticas otorgadas.

Resultados: Se capacitó a 49 especialistas vinculados a bancos de sangre, la industria y el CECMED. Al cierre del estudio, solamente el 6,38 % de los bancos de sangre estaban pendientes de presentar trámites; se aceptó alrededor del 90 % de las solicitudes de autorización y se aprobó el 72,8 % de los establecimientos. Se realizaron trece inspecciones de buenas prácticas que concluyeron con la certificación del 84,6 % de los inspeccionados.

Conclusiones: El Reglamento del Sistema de Autorización y Control de los Establecimientos de Sangre está implementado y funciona de manera aceptable de acuerdo a los indicadores propuestos. Se recomienda incorporar personal adicional a la función de control regulador a los bancos de sangre, con vistas a sistematizar las inspecciones de buenas prácticas y establecer la actividad como un proceso del sistema de calidad del CECMED.

Palabras clave: Sistemas reguladores de sangre; sangre; hemoderivados; bancos de sangre.

ABSTRACT

Introduction: The Regulation for Authorization and Control System for Blood Establishments was implemented by the Center for State Control of Drugs and Medical Devices (CECMED). This regulation established the requirements to apply for, assess and grant health authorizations to these establishments as well as the certification of Good Manufacturing Practices (GMP).

Objective: To assess the implementation of this regulation from 2013 to December 2016.

Methods: A retrospective study was conducted which included indicators to assess the effectiveness of the implementation: trainings provided, applications for blood establishments authorizations received and accepted until December 2016, applications assessed, GMP inspections carried out, marketing authorizations and Good Manufacturing Practices Certifications granted.

Results: A number of forty nine (49) specialists from blood banks, industry and CECMED were trained which accomplished the expected results. At the end of the study, just 6.38 % of blood banks (three) were pending to submit applications; approximately 90 % of the applications for authorization were assessed. Marketing authorizations were granted to the 72.8 % of blood establishments evaluated and thirteen (13) GMP inspections were carried out; GMP certifications were granted to the 84.6 % (eight) of blood banks inspected.

Conclusions: The System of Authorization and Control of Blood Establishments is implemented and has an acceptable performance according to the proposed indicators. It is recommended to join additional staff to fulfill regulatory control of blood banks so as to systematize GMP inspections and establish this activity as a process of CECMED Management Quality System.

Keywords: Blood regulatory systems; blood; blood products; blood banks.

¹ Máster en Calidad de los Producciones Biotecnológicas.

² Licenciado en Medicina Transfusional.

³ Máster en Farmacia Clínica.

INTRODUCCIÓN

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), como autoridad reguladora nacional cubana, tiene la misión de promover y proteger la salud de la población mediante un sistema de regulación, fiscalización y vigilancia sanitaria que asegure que los medicamentos, equipos y dispositivos médicos, servicios y otros productos para la salud posean eficacia y calidad. Entre sus funciones se hallan el establecer las disposiciones legales y técnicas para el ejercicio de sus funciones, disponer los requisitos para las autorizaciones sanitarias, así como establecer y controlar el cumplimiento del sistema regulador de la sangre, sus componentes sanguíneos para la hemoterapia, su uso como materia prima farmacéutica en la producción de hemoderivados, así como las prácticas a seguir en sus establecimientos, emitiendo las certificaciones y dictámenes que correspondan.¹

El Reglamento del Sistema de Autorización y Control a los Establecimientos de Sangre,² se aprobó por el CECMED en junio de 2012, con la finalidad de posibilitar un mejor control regulador de los 47 bancos de sangre existentes en el país en la actualidad, que son proveedores de componentes sanguíneos para la hemoterapia y de material de partida para la fabricación de los hemoderivados o ambos. El Reglamento estableció los requisitos para la solicitud, evaluación y otorgamiento de una autorización sanitaria a los establecimientos de sangre del país, así como para la certificación de las buenas prácticas a estos sitios, como proveedores de componentes sanguíneos a la hemoterapia y materia prima para la industria biofarmacéutica.

Lograr que los bancos de sangre del país cuenten con autorización sanitaria proporciona garantías de calidad en la producción de componentes sanguíneos, así como el hecho de que los bancos de sangre posean la certificación de buenas prácticas posibilita que se mantengan como proveedores de material de partida para la industria farmacéutica, ofreciendo confianza respecto a la calidad y seguridad de las materias primas empleadas en la fabricación de los hemoderivados nacionales, medicamentos de vital importancia en el Sistema Nacional de Salud (SNS) y para la comercialización externa de excedentes productivos, sin fines de lucro. La demostración del cumplimiento de las Buenas Prácticas por los bancos de sangre es un requisito indispensable para el comercio internacional de los hemoderivados, permitiendo el cumplimiento de las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la consecución de los lineamientos propuestos por la Asamblea Mundial de la Salud de 2010.³

El Reglamento aprobado estableció seis meses para su entrada en vigor (27 de diciembre de 2012), así como una moratoria de un año para que los bancos de sangre pudieran continuar operando y preparándose para presentar las solicitudes de autorización y certificación de Buenas Prácticas. Posteriormente, se emitieron dos resoluciones de prórroga para continuar el proceso de implementación de la citada disposición reguladora.^{4,5}

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar el proceso de implementación del Reglamento del Sistema de Autorización y Control de los Establecimientos de Sangre, desde la entrada en vigor del Reglamento, a partir de enero de 2013 hasta diciembre de 2016.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, desde enero de 2013, fecha de entrada en vigor del Reglamento, considerando la revisión de:

- La capacitación ofrecida al sector regulado sobre el Reglamento. Se tuvo en cuenta:
 - Actividades de capacitación impartidas y número de personas capacitadas.
 - Cantidad de consultas realizadas (por mensaje electrónico) y cantidad de personas que recibieron la información consultada.
- Solicitudes de trámites de Establecimientos de Sangre recibidos y aceptados (hasta diciembre de 2016).
- Trámites evaluados (de los aceptados en recepción):
 - Trámites evaluados. Porcentaje respecto al total de aceptados.
 - Autorizaciones Sanitarias de Establecimientos de Sangre (ASES) otorgadas. Porcentaje respecto al total de evaluadas.
 - Solicitudes de completamiento de documentación (CD). Por ciento respecto al total de evaluadas.
 - Principales causas de solicitud de CD.
 - Inspecciones realizadas.
 - Certificaciones de Buenas Prácticas de Establecimientos de Sangre otorgadas. Por ciento respecto al total de inspecciones realizadas.
 - Establecimientos de sangre que no reciben Certificación. Principales causas.

Los datos se obtuvieron de los archivos del CECMED y de la información pública disponible en www.cecmed.cu. Estos se procesaron, tabularon y graficaron con vistas a facilitar el análisis y valoración.

RESULTADOS

Capacitación sobre el Reglamento de Autorización y Control a los Establecimientos de Sangre

Se realizó un seminario en junio de 2013, en el marco una Reunión Nacional de Bancos de Sangre. Participaron 49 personas, entre directivos y especialistas, desglosados en: 20 por los bancos de sangre de todo el país, 2 por el Programa Nacional de Sangre, 24 especialistas de la industria relacionada con la fabricación de hemoderivados y 3 especialistas del CECMED.

Asimismo, en el período analizado, se recibieron correos electrónicos y llamadas telefónicas de establecimientos de sangre del país, solicitando consulta y aclaración de dudas

sobre lo dispuesto por el Reglamento, para un promedio de ocho consultas por año. Se dio respuesta a la totalidad de los correos electrónicos y llamadas recibidas. Las principales temáticas abordadas estuvieron relacionadas con:

- Las características y el formato de presentación del Expediente Maestro.
- La forma de presentación del formato electrónico del Expediente Maestro (en disco compacto).
- Dificultades que confrontan algunos bancos de sangre con el modelaje (modelos de historias clínicas de donantes, modelos de autoexclusión).
- La necesidad de coordinar las inspecciones a los bancos de sangre en las provincias, con las Direcciones Provinciales y Municipales de Salud.
- El control de la documentación del banco de sangre.
- Las especificaciones de calidad de los productos.
- La información sobre el entorno epidemiológico local.
- El tratamiento de las no conformidades y las desviaciones de los procesos.
- La presentación del trámite por parte de los Centros de Plasmaféresis.

Comportamiento de los trámites de Autorización Sanitaria a establecimientos de sangre (ASES) en el período evaluado.

La figura 1 muestra la forma en que se comportó la actividad de evaluación de trámites de ASES entre enero de 2013 hasta diciembre de 2016, por años y el total.

A pesar que la ejecución de lo establecido comenzó en enero de 2013, no fue hasta el mes de septiembre del propio año que los establecimientos de sangre del país iniciaron la presentación de las solicitudes de trámites ante el CECMED. En total, se presentaron 19 solicitudes de ASES en el 2013, que representó el 41,3 % del total de establecimientos de sangre del país y fueron aceptadas 18.

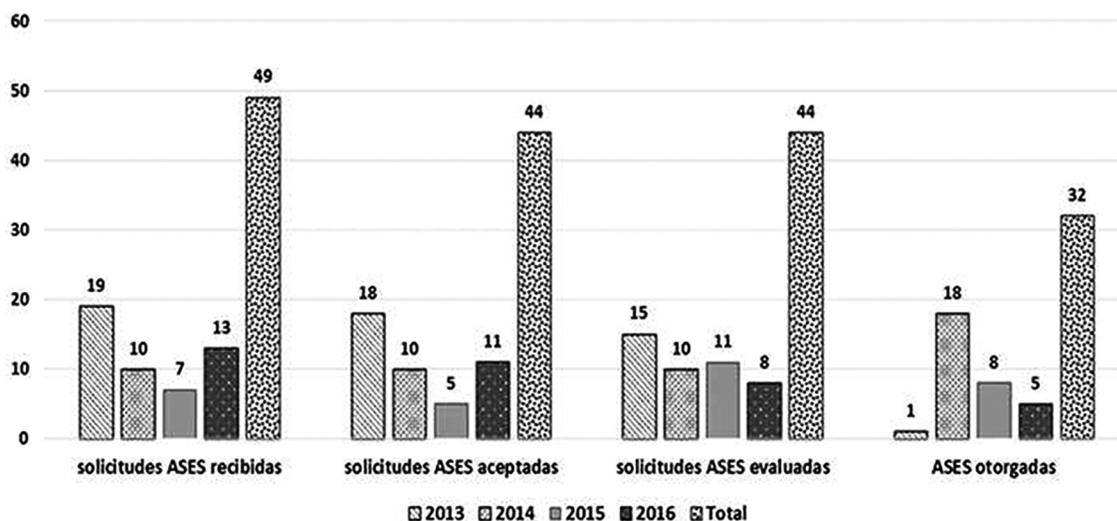
Puede observarse en la figura 1 que, aunque se produjo un ligero decremento en los años 2014 y 2015 respecto a la presentación de trámites de ASES, posteriormente se incrementó en el 2016, para lograr, al final del período, un total de 49 solicitudes de trámites presentadas.

Las evaluaciones de los trámites de ASES se comportaron de forma proporcional a las solicitudes recibidas, siendo evaluadas, al cierre del período, las 44 solicitudes de trámites de ASES aceptadas; estas evaluaciones conllevaron a que veinte trámites requirieran solicitud de información adicional en todo el período, denominada como solicitud de completamiento de documentación (CD). Fueron emitidos tres CD en el 2013, cuatro en 2014, ocho en 2015 y cinco en 2016; de ellos, se recibió respuesta y fueron aceptados un total de diez, desglosados en uno en el 2014, cinco en el 2015 y cuatro en 2016; los diez CD aceptados fueron evaluados durante el período.

Las principales causas de solicitud de CD se debieron a información insuficiente en los Expedientes Maestros de los establecimientos de sangre, en los siguientes aspectos:

- Organización del establecimiento (titularidad, organigrama).
- Personal clave.
- Especificaciones de calidad de los productos.
- Documentación y procedimientos del banco de sangre.
- Laboratorios y ensayos a las donaciones.
- Entorno epidemiológico y/o la reactividad de los donantes a marcadores de infección.

El tiempo de evaluación de los trámites fue otro de los elementos revisados y que se comportó de forma satisfactoria en las tres etapas revisadas, con una media de 81,69 días y un rango de 14 a 148 días. Los catorce días correspondieron a la evaluación de un trámite de completamiento de documentación y los 148 a la evaluación de un trámite de solicitud de ASES que requirió solicitud de información



ASES: Autorizaciones Sanitarias de Establecimientos de Sangre; CD: trámites de Completamiento de Documentación.

Fig. 1. Comportamiento de los trámites de ASES por años durante la implementación.

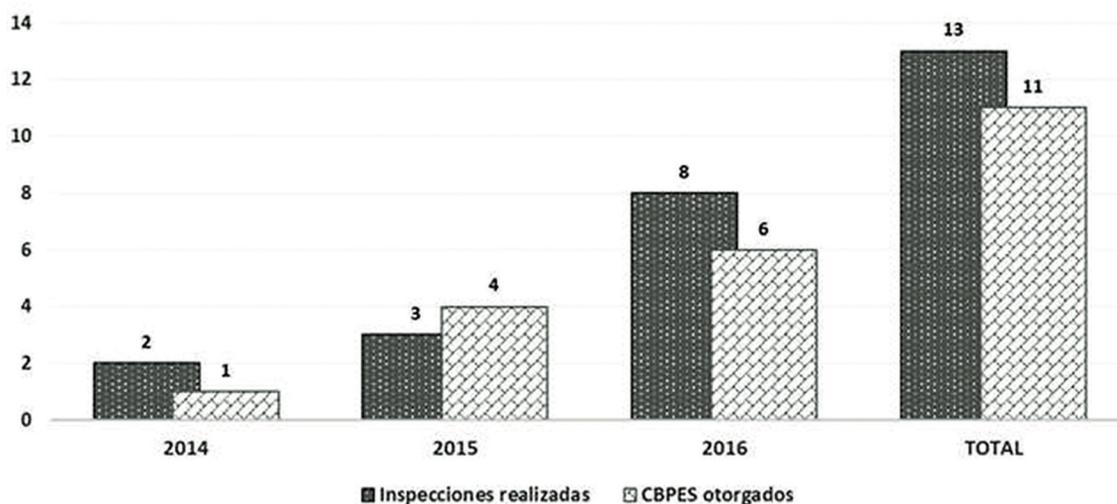
adicional por correo electrónico y se esperó a recibir la respuesta para concluir el trámite. En todos los casos se cumplieron los tiempos de evaluación establecidos en el Reglamento.²

Con respecto al otorgamiento de ASES, al culminar el período de implementación se otorgaron 32. No se produjeron denegaciones, como resultado del proceso evaluativo.

Comportamiento de las inspecciones y certificación de las buenas prácticas a los establecimientos de sangre

La figura 2 muestra el comportamiento de las inspecciones a los establecimientos de sangre, con vistas a la certificación de las buenas prácticas. Como se puede apreciar, las inspecciones comenzaron a realizarse en el 2014, siendo un comportamiento lógico, ya que las solicitudes de trámites se iniciaron a partir de septiembre de 2013.

En el 2014 solamente se realizaron dos inspecciones en la provincia La Habana, ya que no se encontraban establecidos los mecanismos organizativos que posibilitaran la tramitación de viajes hacia otras provincias. A partir del segundo semestre de 2015 se concertó una metodología para gestionar los viajes interprovinciales, lo que posibilitó el inicio de las inspecciones a los bancos de sangre de todo el país, con 8 inspecciones en el 2016 y un total de 13 inspecciones en todo el período de implementación. Se otorgaron 11 Certificados de Buenas Prácticas a Establecimientos de Sangre para el 84,6 % de los inspeccionados. Dos establecimientos no recibieron certificación como resultado de la inspección realizada; se encuentran en proceso de adopción de medidas de mejora, por lo que serán inspeccionados una vez que se concluyan las mismas.



CBPES: Certificación de Buenas Prácticas de Establecimientos de Sangre.

Fig. 2. Comportamiento de los trámites de CBPES por años durante la implementación.

DISCUSIÓN

El Sistema de Autorización y Control a los Establecimientos de Sangre fue el resultado de la autoevaluación realizada al sistema regulador de sangre cubano y la identificación de las brechas existentes entre ese sistema y los indicadores propuestos por la OMS,^{6,7} que culminó con la aprobación de la resolución No. 103-2012.²

Mediante el análisis de los resultados obtenidos en la capacitación, y a pesar de haberse desarrollado solo una actividad de preparación sobre el Reglamento, se considera que la misma cumplió su objetivo, ya que la casi totalidad de las provincias recibieron la información básica en el seminario impartido, aunque representadas, en su mayoría, por los bancos de sangre provinciales, los que aportaron el necesario efecto multiplicador en sus provincias, demostrado en la cantidad de establecimientos de sangre municipales que presentaron sus solicitudes, a pesar de no haber participado en el seminario. Otro elemento que contribuyó de manera

positiva en el proceso de aprendizaje, fue el mecanismo de aclaración de dudas establecido por los especialistas del CECMED, mediante mensajes electrónicos y por vía telefónica a directores y especialistas de bancos de sangre de toda la nación.

Si bien es cierto que fue necesario instaurar dos prórrogas a la implementación,^{4,5} debido a la existencia de un número significativo de establecimientos de sangre que se mantenían pendientes de presentar sus solicitudes de ASES y de certificación de buenas prácticas, mientras que otros no habían sido inspeccionados, los autores consideran que la implementación del Reglamento del Sistema de Autorización y Control a los Establecimientos de Sangre transcurrió de forma aceptable ya que al cierre del estudio, solamente el 6,38 % (tres) de los bancos de sangre estaban pendientes de presentar trámites; por otra parte, este es un proceso novedoso para estas instituciones de salud, las cuales, tradicionalmente y no solo en Cuba, se han sentido autosuficientes desde el punto de vista regulatorio.⁸ Otro

elemento a considerar en este sentido ha sido la posibilidad de que en algunos centros se experimentase la tradicional resistencia al cambio.

Un indicador positivo lo constituyó el hecho de que fueron aceptadas el 89,8 % de las solicitudes de autorización (44/49), se evaluaron el 100 % de las mismas y se otorgaron autorizaciones sanitarias (ASES) al 72,8 % de los establecimientos evaluados (32).

De los veinte establecimientos de sangre que tuvieron como resultado de la evaluación de sus trámites una solicitud de información adicional (CD), son en su mayoría (quince, que representan el 75 %), bancos de sangre municipales o centros de plasmaféresis de reciente creación. Esto demuestra la necesidad de que los bancos de sangre provinciales incidan aún más sobre los bancos de sangre municipales y centros de plasmaféresis de sus territorios y jugar el papel rector que les corresponde en sus respectivas provincias, para lograr una mayor aplicación de los principios de las buenas prácticas y el aseguramiento de la calidad en todos los bancos de sangre del país.

Si bien resulta conveniente realizar inspecciones a los establecimientos de sangre previo al otorgamiento de una licencia, registro o autorización; en el caso del Reglamento del Sistema de Autorización y Control a los Establecimientos de Sangre, no se instituyó como un requisito imprescindible para la autorización sanitaria, pues la información aportada en los Expedientes Maestros puede ser un referente del nivel de desarrollo del aseguramiento de la calidad en los bancos de sangre y de aplicación de las buenas prácticas. Muestra de ello lo constituyó el resultado alcanzado en las inspecciones a los bancos de sangre, que conllevó al otorgamiento de certificaciones de buenas prácticas al 84,6 % de los inspeccionados (11/13).

No obstante, es criterio de los autores que debe destinarse más personal del CECMED, capacitado para esta actividad, para asegurar la realización de las evaluaciones y las inspecciones de buenas prácticas a los establecimientos de sangre en los plazos previstos, así como establecer la actividad de control regulador a los establecimientos de sangre dentro del sistema de calidad del CECMED con indicadores de eficacia medibles, con vistas a realizar la evaluación sistemática de este proceso.

Se considera que los resultados obtenidos en la evaluación realizada, contribuyen a reforzar el criterio de aceptación de los requerimientos establecidos en el Reglamento de Autorización y Control a los Establecimientos de Sangre, para dar cumplimiento a los indicadores establecidos por la OMS para los Sistema Reguladores de Sangre⁶ y contribuir a las recomendaciones formuladas por la OMS en la 15va. y 17va. Conferencias Internacionales de Autoridades Reguladoras (ICDRA, siglas en inglés) respecto a la regulación de la sangre y sus componentes como medicamentos esenciales, así como el aseguramiento del plasma como material de partida para el fraccionamiento en la industria farmacéutica.^{9,10}

Por todo lo expuesto podemos concluir que el Reglamento del Sistema de Autorización y Control de los Establecimientos de Sangre está implementado y funciona de manera aceptable de acuerdo a los indicadores propuestos.

Recomendamos incorporar personal adicional a la función de control regulador a los establecimientos de sangre, con vistas a sistematizar las inspecciones de buenas prácticas y establecer la actividad como un proceso del sistema de calidad del CECMED.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resolución No. 165 de 2014. Aprueba y pone en vigor la misión y funciones del CECMED. La Habana: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED); 2014. Acceso: 10 de Feb 2015. Disponible en: http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res_MINSAP-165-2014.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D2
2. Resolución No. 103/2012. Aprueba y pone en vigor el Reglamento del Sistema de Autorización y Control a los Establecimientos de Sangre. La Habana: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED); 2012. Acceso: 27 de jun de 2013. Disponible en: http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res_CECMED-103-2012.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D6
3. Asamblea Mundial de la Salud (WHA 63.12). Disponibilidad, seguridad y calidad de los productos sanguíneos. 21 de mayo de 2010. Ginebra: WHO; 2010.
4. Resolución No. 8/2014. Prórroga 1. La Habana: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED); 2014. Acceso: 10 de Feb 2015. Disponible en: http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res_CECMED-8-2014.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D2
5. Resolución No. 8/2015. Prórroga 2. La Habana: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED); 2014. Acceso: 10 de Feb 2015. Disponible en: http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res_no_8_prorroga_bancos_sangr.pdf
6. Assessment Criteria for National Blood Regulatory Systems. 2012. Geneva: WHO; 2012. Acceso: 27 de jun de 2013. Disponible en: <http://www.who.int/bloodproducts/NationalBloodRegSystems.pdf>
7. Álvarez MP, Sánchez CA, Hechavarría Y. Perfeccionamiento del sistema regulador de sangre en Cuba. Anuario Científico CECMED. Año 11 (2013):26-33. Acceso: 10 de Feb 2015. Disponible en: <http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/Anuario%202013.pdf>
8. Blood Banking and Regulation: Procedures, Problems, and Alternatives. Edward A. Dauer, Editor; Forum on Blood Safety and Blood Availability. Washington, D. C.: National Academy Press, Institute of Medicine; 1996. Acceso: 10 de Feb 2012. Disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/5310.html>
9. 15th ICDRA recommendations. WHO Drug Information. 2012;26(4). Acceso: 10 de Feb 2015. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20142en/s20142en.pdf>
10. 17th ICDRA Recommendations. WHO Drug Information. 2016;30(4). Acceso: 10 de Feb 2017. Disponible en: http://apps.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_30-2_ICDRA.pdf

Recibido: 6 de marzo de 2017.

Aceptado: 14 de marzo de 2017.

María del Pilar Álvarez Castelló. Sección Biológicos. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: pilar@cecmec.cu

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

EFICACIA DEL PROCESO DE RETIRO DE MEDICAMENTOS DEFECTUOSOS EN CUBA

Recall of defective drugs in Cuba, process efficacy

Diana Pereda Rodríguez,¹ Grethel Ortega Larrea²
y Mayra González Rodríguez³

RESUMEN

Introducción: Las retiradas de medicamentos defectuosos se clasifican en clase I, II o III, según el riesgo de provocar daños a la salud humana, cada uno exige diferentes tiempos de acción.

Objetivos: Evaluar la eficacia del proceso de retiro de medicamentos en cuanto a lo dispuesto en la reglamentación vigente.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los modelos de comunicación y de verificación del cumplimiento de las medidas sanitarias de seguridad de retirada emitidos por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos en el período 2012-2014, así como los registros de la actividad de la Dirección de Calidad de la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos y los correspondientes a ocho droguerías del país.

Resultados: En el periodo se emitieron 186 comunicaciones de retirada, de las cuales el 89,2 % correspondieron a retiros clase II. En general se cumplió con los tiempos establecidos para la comunicación de las retiradas según su clase de riesgo, no obstante, se identificaron algunos incumplimientos para los retiros clase II en el 2012. No se produjeron retiros clase I.

Conclusiones: El proceso de retiro de medicamentos defectuosos en Cuba según lo dispuesto en la reglamentación vigente es eficaz, está respaldado por un sistema consolidado para esta actividad en el cual participa la Autoridad Reguladora de Medicamentos, los fabricantes y distribuidores del país.

Palabras clave: Medicamentos defectuosos; tipo de riesgos; retiros clase II, eficacia.

ABSTRACT

Introduction: Recalls of defective drugs are classified in Class I, II or III, according to the risk of causing damage to human health; each requires different times of action.

Objectives: Evaluate the efficacy of drug recall process in terms of the provisions of current regulations.

Methods: Records of communication and verification of compliance with health safety measures of recall issued by the Center for State Control of Drugs and Medical Devices were retrospectively analyzed corresponding to the period 2012-2014. It was also analyzed the records of the activity of the Quality Management of Drug Marketing and Distribution Company and those corresponding to eight wholesaler in the country.

Results: One hundred eighty six recall communications were issued in the period, 89.2% of them were class II recall. Generally, the times established for communication of recall according to its risk class were met; however, some breaches for class II in 2012 were identified. They were not carried out class I recalls.

Conclusions: The process of recalls of defective drugs in Cuba is effective according to the provisions in the current regulation; it is backed by a consolidated system that supports this activity in which the Drugs Regulatory Authority, manufacturers and local distributors are involved.

Keywords: Defective drug; type of risk; class II recall; efficacy.

¹ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas, Investigador Agregado.

² Máster en Farmacología Experimental.

³ Máster en Farmacoepidemiología. Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos, Dirección de Calidad.

INTRODUCCIÓN

El término de medicamento defectuoso o subestándar engloba aquellos producidos por fabricantes autorizados por la autoridad nacional de reglamentación en materia de medicamentos pero con calidad inferior a los estándares y especificaciones relacionados con sus condiciones de utilización, establecidos en el Registro Sanitario, farmacopea o técnica del fabricante, debido a un error no intencional.¹

Dentro de los medicamentos ilícitos se consideran todos los productos falsificados, adulterados, no registrados ante la autoridad sanitaria e incluyen las muestras médicas, así como los productos vencidos. Tanto uno como otro pueden conllevar a la adopción de medidas sanitarias de retirada del mercado por lo que el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) como Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) de la República de Cuba, ha establecido las pautas generales y específicas que fabricantes, distribuidores y la propia agencia deberán desarrollar para ejecutar dicha actividad.

La retirada de medicamentos es una medida sanitaria de seguridad adoptada por el CECMED mediante la cual un lote, especialidad farmacéutica o ingrediente farmacéutico activo, de fabricación nacional o de importación se elimina del mercado de forma inmediata o progresiva, que puede ser a solicitud del titular del registro o por mandato regulatorio. Las retiradas se clasifican según el riesgo asociado a la misma, en tipo I, II y III, las cuales exigen diferentes tiempos de acción según la reglamentación vigente: 24, 48 horas y 5 días, respectivamente.²

En Cuba al igual que en otros países, prevalece como principal causa que origina retiros del mercado, las fallas de calidad que correspondieron con el 95,5 % de las notificaciones investigadas por el CECMED y en menor cuantía, las relacionadas con efectividad o eventos adversos asociados al uso de los medicamentos.³

Dentro de los documentos normativos del CECMED en los cuales se hace referencia a la evaluación de la eficacia del proceso de retiro se encuentra la Regulación No. 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos”, que en el acápite 20.10 dispone que se efectuará una revisión y evaluación de la eficacia del sistema de retiro periódicamente.⁴ De igual forma la Regulación No. 11-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos y Materiales”, considera necesario realizar la evaluación y revisión del sistema de retiro, así como la adopción de medidas correctivas y preventivas.⁵

Como resultado de las inspecciones estatales de buenas prácticas realizadas a los fabricantes involucrados en retiradas de productos del mercado, así como a las Unidades Empresariales de Base Mayoristas de Medicamentos (UEBMM), se identificaron algunas *no conformidades* y recomendaciones relacionadas con la evaluación de la eficacia del proceso de retiro.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha diseñado un procedimiento abreviado para evaluar la competencia de las ARM de la región de las Américas, dentro del módulo de vigilancia de mercado, indicador VM12, se establece como requisito legal la existencia de un sistema de registro en la cadena de distribución que asegure la trazabilidad de los lotes para facilitar un sistema eficaz de retiro.⁶⁻⁷

Cuba cuenta con un sistema organizado para la retirada de los medicamentos defectuosos que abarca desde los fabricantes hasta la red minorista de distribución y en el que participa la ARM como efector principal.

La Sección de Vigilancia Postcomercialización del CECMED tiene implantado el registro de verificación de medidas sanitarias de seguridad (REG.-I.: 18.004.01), así como otros registros de la función que permiten conocer el tipo de retirada y la fecha en que se diseminan las medidas sanitarias de retirada, entre ellos, el modelo de Comunicación de Medida Sanitaria de Seguridad (CMSS) que proporciona instrucciones específicas según sea el caso y que se envía a todos los efectores del sistema una vez que un proceso de retiro se ha iniciado.

La dirección de calidad de BioCubaFarma a través del centro de control procede a la emisión del plan de aviso correspondiente una vez recibido el modelo de CMSS del CECMED.

Por su parte, la Dirección de Calidad de la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (DC-EMCOMED) tiene establecido en el procedimiento PN-07 “Acciones a desarrollar ante un plan de aviso” que indica que estos se activarán una vez recibido el correspondiente emitido por la dirección de calidad de BioCubaFarma, luego de lo cual mediante los registros RG-PN-07-01 Plan de aviso oficial organización y RG-PN-07-02 Activación de planes de aviso, se informan todos los detalles de la retirada, así como la fecha y hora de emisión de cada plan de aviso hacia las diferentes droguerías del país, las cuales de igual forma cuentan con documentos y registros que avalan la actividad.

Con los antecedentes planteados, este trabajo se realizó con el objetivo de evaluar la eficacia del proceso de retiro de medicamentos defectuosos en cuanto a lo dispuesto en las reglamentaciones vigentes.

MÉTODOS

Se revisaron los modelos de comunicación de medidas sanitarias de seguridad emitidos en el periodo y se consultó la base de datos de verificación del cumplimiento de las medidas sanitarias de retirada y destrucción del CECMED, así como los registros de la actividad de la DC-EMCOMED de 2012-2014, para evaluar el cumplimiento en tiempo de la diseminación de las medidas de retirada según la clase de riesgo identificada. Para la evaluación de la eficacia de la retirada clase II, del total se seleccionaron 25 medidas del 2012, 25 correspondientes al 2013 y 16 del 2014, para lo cual se consideró la inclusión de todos los meses del año para mayor representatividad en la evaluación.

Se incluyeron en el estudio ocho droguerías representativas de las tres regiones del país (Isla de la Juventud, Habana, Matanzas, Cienfuegos, Ciego de Ávila, Camagüey, Las Tunas y Granma) que aportaron los datos solicitados en cuanto a la fecha de activación de cada plan de aviso seleccionado. Se consideró para la evaluación la fecha de emisión del modelo de CMSS por parte del CECMED, del plan de aviso de EMCOMED y de la fecha de activación de dicho plan en cada una de las ocho droguerías seleccionadas.

El estudio solo se limita a los datos aportados por la red de distribución mayorista de medicamentos, no contamos con datos provenientes de la red minorista de distribución.

RESULTADOS

En el periodo 2012-2014 se emitieron 186 medidas sanitarias de retirada, de las cuales el 89,2 % correspondieron a retiros clase II y el resto a clase III, pues en el periodo no se detectó ningún riesgo tipo I. El comportamiento de las clases de riesgo por año se muestra en la figura.

Durante este estudio se comprobó que de manera general se cumplió con el tiempo establecido en el 91,1% de los casos, no obstante, se detectó que la mayor frecuencia de los incumplimientos correspondió al 2012.

En el caso de los retiros clase III en el periodo 2012-2014, todas las medidas se diseminaron en menos de 5 días que es el tiempo límite establecido por reglamento.

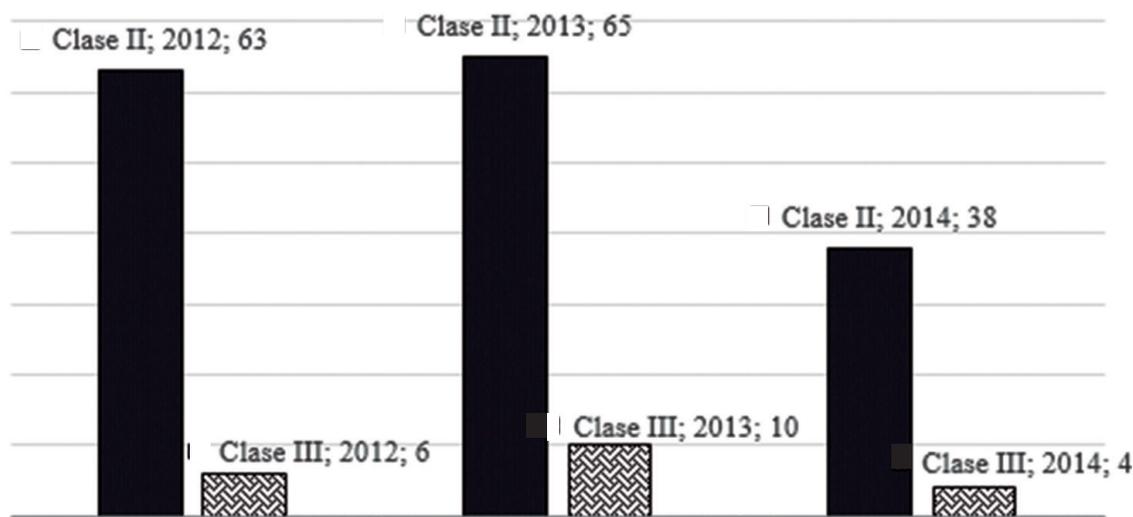


Fig. Distribución anual de los retiros según el riesgo.

DISCUSIÓN

Según establece el reglamento una retirada clase II debe ser comunicada dentro de las 48 h luego que el CECMED ha dictaminado la retirada; las desviaciones en los tiempos asignados en las medidas orientadas en el 2012 solo rebasaron un día. En las retiradas efectuadas en este periodo no existieron discrepancias entre las cantidades en existencias recuperadas de la cadena de distribución y las retiradas y finalmente destruidas de cada lote monitoreado.

Nuestros resultados coincidieron con los publicados por *Almuzaini T* y otros⁸ sobre las retiradas de medicamentos en Canadá entre 2005 y 2013, donde en orden de frecuencia predominaron los retiros clase II seguidos de los clase III. Marca la diferencia que estos autores encuentran que el 14 % del total de las retiradas fueron clase I mientras que en este estudio no se detectó ninguna retirada de esa clase, asimismo, el Reino Unido detecta el 6 % para retiros de clase I.

También tuvimos coincidencias con los estudios realizados en 2012-2013 en Estados Unidos donde las retiradas clase II, fueron las más frecuentes.⁹⁻¹⁰

El Instituto de Medicina Transfusional de Croacia estudió por 10 años las retiradas de sus productos defectuosos y encuentran que el 40,4 % fue clasificado como clase I, el 12,2 % como II y el 47,3 % como clase III.¹¹ Al igual que en Cuba los retiros clase I requieren una acción y comunicación inmediata, el resto se considera como comunicaciones de menor grado de urgencia. En ninguno de estos artículos se hizo referencia a la evaluación de la efectividad del proceso de retirada.

En un estudio retrospectivo en los cuales se cruzaron los datos de seguridad con la retirada de medicamentos de su comercialización, se encontraron 95 fármacos para los cuales la muerte se documentó como una razón para los retiros efectuados entre 1950 y 2013, con mayor frecuencia en los países europeos, lo que sugiere según los autores,

que en el 47 % de los casos transcurrió más de dos años entre el primer reporte de muerte y la retirada del producto del mercado, situación que no ha cambiado mucho en los últimos 60 años.¹²

Los medicamentos nocivos son menos propensos a ser retirados en los países africanos, por lo que una mayor coordinación entre las autoridades sanitarias de los países y mejorar la transparencia en la notificación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos ayudaría a perfeccionar los procesos de toma de decisiones.¹³⁻¹⁴ Un ejemplo de esto fue el estudio realizado en el Hospital Johns Hopkins debido a errores de medicación en pacientes graves que condujeron a la aparición de eventos adversos fatales, a partir de lo cual esta institución implementó un procedimiento estandarizado de mejora de calidad para identificar y mitigar rápidamente los peligros y que culminó con el retiro nacional del fármaco por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos.¹⁵

Un estudio anterior demostró que en Cuba la retirada por eventos adversos a los medicamentos representó solo el 1,9 % del total, siendo la principal causa de retiro los defectos de calidad detectados en los medicamentos.³

Los retiros clase II son los predominantes en Cuba, cumpliéndose en la mayoría de estos los tiempos establecidos para su comunicación, lo cual se demostró durante este estudio hasta nivel de distribución mayorista del país. Todas las medidas de retiro clase III fueron informadas antes del tiempo reglamentado. En ninguno de los casos los datos fueron aportados por los fabricantes de los productos en cuestión, lo que pone de manifiesto la debilidad del sistema en ese sentido, aspectos que fue identificado también durante las inspecciones farmacéuticas estatales realizadas a fabricantes y distribuidores aunque paradójicamente se le atribuyen a estos últimos el mayor número de incumplimientos.

Con respecto a la distribución minorista, no es posible en estos momentos contar con datos en tiempo real, debido a que estas unidades no cuentan con los recursos necesarios ni la infraestructura informática que permita facilitar el acceso a la información relativa a las retiradas, no obstante, parte de estas dificultades se suplen con la fuerte y consolidada estructura articulada por EMCOMED que posibilita contar con la información necesaria, así como garantizar el proceso de retiro de productos del mercado.

Considerando estos antecedentes y con vistas a favorecer el control, revisión y evaluación de esta actividad, en la actualización del nuevo reglamento de la función, se incluirá que: *El titular o fabricante debe efectuar la revisión y evaluación de la eficacia del sistema de retirada y destrucción. Se considerará la realización de simulacros de retirada en los casos que proceda.*

La comercialización de medicamentos defectuosos es una preocupación de las autoridades sanitarias en el mundo, por lo que monitorear y perfeccionar el sistema de retirada para la comunicación y recogida efectiva en toda la cadena

de distribución según el riesgo asociado al problema detectado constituye un reto inmediato para salvaguardar la salud pública de la población cubana y prevenir riesgos asociados a la comercialización de medicamentos defectuosos.

De acuerdo a lo anterior podemos concluir que la existencia de un sistema consolidado para la retirada en el cual participen los fabricantes, distribuidores y autoridades regulatorias asegura la trazabilidad de los lotes y facilita la evaluación de su eficacia como exigencia reguladora y permite validar el desempeño del sistema de vigilancia postcomercialización de cada país.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los especialistas de las droguerías del país que aportaron la información solicitada para realizar este estudio.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Substandard and counterfeit medicines. Fact sheet No. 275. Geneva: WHO; 2003. Access: 2015 Jun 11. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs275/en/>
2. Buró Regulatorio de Protección para la Salud. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. Res No.4/2007. La Habana: CECMED, 2007, Acceso: 1 jun 2015. Disponible en: <http://www.cecmecd.cu/base-legal/vig-postcomerc>
3. Pereda Rodríguez D, Ortega Larrea G, Barbán Lores D, Hevia Pumariega RB. Comportamiento de las retiradas de medicamentos defectuosos del mercado en Cuba. 2009-2014. Anuario Científico CECMED. 2015;Año13:13-7. Acceso: 12 May 2016. Disponible en: <http://www.cecmecd.cu/publicaciones/anuario>
4. Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos" Res No.156/2012. La Habana: CECMED, 2012, Acceso: 30 May 2016. Disponible en: <http://www.cecmecd.cu/reglamentacion/BPP/aprobadas>
5. Regulación No. 11-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos y Materiales" Res No.23/2012. La Habana: CECMED, 2012, Acceso: 30 May 2016. Disponible en: <http://www.cecmecd.cu/reglamentacion/BPP/aprobadas>
6. Proceso de Evaluación de las Autoridades de Regulación Nacional de Referencia de OPS. Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 2010. Acceso: 30 May 2016. Disponible en: <http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2010/POS-EvaluacioRES1.pdf>
7. Herramienta de Recolección de datos. Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 2010. Acceso: 30 May 2016. Disponible en: <http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Herramienta%20de%20recoleccion%20de%20datos%5B1%5D.pdf>
8. Almuzaini T, Sammons H, Choonara I. Quality of medicines in Canada: a retrospective review of risk communication documents (2005–2013). *BMJ Open*. 2014. Access: 2015 Jun 18. Available at: <http://www.bmjopen.bmj.com/content/4/10/e006088.full>
9. Nagaich U, Sadhna D. Drug recall: An incubus for pharmaceutical companies and most serious drug recall of history. 2015. Access: 2015 Jun 18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286830/>
10. Hall K, Stewart T, Chang J, Freeman MK. Characteristics of FDA drug recalls: A 30-month analysis. *Am J Health-System Pharmacy*. 2016. Access: 2016 Jun 23. Available at: <http://www.ajhp.org/content/73/4/235.long>

11. Vuk T, Barišić M, Ljubičić J, Hećimović A, Juraković-Lončar N, Šarlija D, et al. Product recall: a Croatian experience (2000-2010). PubMed – NCBI. 2013. Access: 2015 Jun 18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23114522>
12. Onakpoya I, Heneghan C, Aronson J. Delays in the post-marketing withdrawal of drugs to which deaths have been attributed: a systematic investigation and analysis. BMC Med. 2015. Access: 2017 Apr 11. Available at: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0262-7>
13. _____. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Med. 2016. Access: 2017 Apr 11. Available at: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0553-2>
14. Rawson NS. Drug safety: withdrawn medications are only part of the picture. BMC Med. 2016. Access: 2017 Apr 11. Available at: from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0579-5>
15. Herzer KR, Lim C, Li M, Xie Y, Doyle PA, Cover R, et al. Q-Tip: From Local Quality Improvement to National Drug Recall. Am J Med Qual. 2013;28(3):265. Access: 2017 Apr 11. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/1062860613478730>

Recibido: 6 de marzo de 2017.

Aceptado: 12 de mayo de 2017.

Diana Pereda Rodríguez. Sección de Vigilancia de Productos Sanitarios. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED), Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. E-mails: dianapr@cecmed.cu; dianapereda@infomed.sld.cu

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

VIGILANCIA ACTIVA CENTRADA EN EL PACIENTE DESDE LA AUTORIDAD REGULADORA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Patient-centered active surveillance from the National Drug Regulatory Authority

Giset Jiménez López,¹ Ismary Alfonso Orta,² Roselí Robaina Gonzalez,³ Naivis Orquídea Borrero Coss,⁴ Lizandra Fuente de la Torre,⁵ Yarianna Esther Martínez Guerra,⁶ Carlos Mosqueda Gorina⁷ y Carmen Portuondo Sánchez⁸

RESUMEN

Introducción: Los medicamentos constituyen la alternativa terapéutica más empleada en salud pública y su amplia utilización los convierte en un problema de salud importante. Los pacientes se consideran en la actualidad fuente importante de reporte de reacciones adversas en Cuba.

Objetivo: Caracterizar clínica y epidemiológicamente las reacciones adversas a medicamentos reportadas de forma activa por pacientes a la Autoridad Reguladora Nacional.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal que utilizó el método de vigilancia activa centrada en el paciente en tres provincias seleccionadas (Pinar del Río, La Habana y Santiago de Cuba) en el 2016. Se clasificaron las reacciones adversas de acuerdo a variables clínico demográficas.

Resultados: En el 2016 se recibieron 257 reportes de RAM por pacientes. Predominaron los reportes del sexo femenino (67,3 %). Los medicamentos más reportados fueron el BCG inmunoterápico, el captopril y el CIPRESTA®. Por su parte las RAM más notificadas fueron la diarrea, somnolencia, epigastralgia y la erupción cutánea. Predominaron los efectos adversos moderados (59,9 %), probables (81,3 %) y frecuentes (67,7 %).

Conclusiones: El reporte por pacientes en el país provee información temprana y confiable sobre las experiencias posibles reacciones adversas de un determinado fármaco u otro producto farmacéutico,

ABSTRACT

Introduction: Medicines are the most widely used therapeutical alternative in Public Health and their widespread use makes them a major health problem. Patients are currently considered an important source for the adverse drug reactions reporting in Cuba. Objective: To characterize clinically and epidemiologically the adverse reactions to drugs that are actively reported by patients to the National Regulatory Authority.

Methods: A cross-sectional descriptive study was carried out using the active patient-centered surveillance method in three elected provinces (Pinar del Río, La Habana and Santiago de Cuba) in 2016. Adverse reactions were classified according to clinical and demographic variables.

Results: In 2016, 257 reports of RAM were received from patients. Female were the patients with the major ADR prevalence (67,3 %). The most commonly reported drugs were immunotherapeutic BCG, captopril, and CIPRESTA®. On the other hand, the most commonly reported adverse reactions type were diarrhea, drowsiness, epigastralgia and cutaneous rash. According to the intensity, imputability and frequency, moderate (59.9 %), probable (81.3 %) and frequent (67.7 %) adverse effects predominated in the country.

Conclusion: The countrywide patient report provides early and reliable information about the possible adverse drug reactions of a given drug or other phar-

¹ Doctor en Ciencias de la Salud, Profesor Titular.

² Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular.

³ Máster en Farmacoepidemiología.

⁴ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Departamento Provincial de Análisis y Planificación de Medicamentos. Santiago de Cuba.

⁵ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.

⁶ Especialista en Farmacología. Municipio Pinar del Río

⁷ Máster en Enfermería. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

⁸ Máster en Economía de la Salud, Profesor Auxiliar.

por lo que constituye así una valiosa fuente de información para generar alertas sobre seguridad de medicamentos y tomar decisiones por parte de la autoridad reguladora.

Palabras clave: Vigilancia activa; reacciones adversas; farmacovigilancia; reporte por pacientes.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son hoy el principal recurso para el mantenimiento de la salud, permiten al hombre alcanzar avances significativos en su desarrollo y bienestar; pero a la vez que controlan o erradican una enfermedad, pueden provocar reacciones adversas o efectos indeseables.¹

La reacción adversa a medicamentos (RAM) se define como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que tiene lugar a dosis que se aplican 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.^{2,3} Este término en la actualidad incluye las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, el abuso y el uso incorrecto de medicamentos.⁴

Las RAM son el objeto de estudio de la farmacovigilancia y esta a su vez es la actividad de la salud pública que se ocupa de identificar y valorar las consecuencias del uso de los medicamentos en la población o en subgrupos de pacientes, pero sobre todo de las RAM que estos provocan.⁵

Las circunstancias en las que se desarrolla actualmente la relación clínica y, sobre todo, la asunción voluntaria por parte de los pacientes de un papel activo en la curación de sus enfermedades, permite considerar la posibilidad de recoger información directa de estos sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos.^{6,7}

A nivel internacional la notificación directa de RAM por los pacientes se ha puesto ya en marcha en algunos países, en los que se utilizan diferentes métodos de notificación.^{8,9} Por ejemplo, Estados Unidos inició el programa de notificación de RAM en el 1993 a través de una página web, correo postal y teléfono. Canadá, al igual que Dinamarca inició su programa en el año 2003 a partir de los métodos de notificación antes mencionados e incorporaron el fax.¹⁰⁻¹² Para el 2008, las notificaciones por pacientes suponían el 30 % del programa de farmacovigilancia canadiense y el 20% de notificaciones que se recibieron en los Países Bajos.^{11,12} Otros países como Italia, Suecia, Reino Unido y Noruega iniciaron sus programas entre los años 2004 y 2010.^{7,11,12}

Cuba ha dado los primeros pasos para incluir la participación activa al paciente en el reporte de RAM. Un primer antecedente¹³ ha sido la implementación de un programa de reporte de efectos adversos basado en comunicación espontánea, a partir de un estudio de notificación directa por pacientes en Guantánamo, el que permitió implementar un programa de reporte por pacientes en la provincia. Los

medicament product, making it a valuable source of information to generate alerts about drug safety and to make decisions on the part of the regulatory authority.

Key words: Active surveillance; adverse drug reactions; pharmacovigilance; patient report.

resultados de dicho programa proporcionaron datos importantes a la Dirección Provincial de Salud y al Ministerio de Salud Pública. Otro estudio nacional publicado¹⁴ hace un acercamiento al reporte realizado por la población mayor de 15 años de edad, y se obtuvo como resultado que el patrón de reacciones adversas a medicamentos referido por la población encuestada fue similar al que muestra la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Además, en el país se realizan acciones dirigidas a los pacientes, las que incluyen un programa de televisión “La dosis exacta”, que orienta cómo proceder ante RAM y posibles interacciones medicamentosas.

Sin embargo, a pesar de que existe un modelo oficial para el reporte directo de RAM por pacientes 33-36-03 y un proyecto ramal sobre la promoción del uso racional y seguro de los medicamentos en la población cubana, hasta la fecha solo se cuenta con los estudios antes mencionados y la estrategia pasiva para la vigilancia ha mostrado escasos resultados.¹⁵

Por lo antes expuesto, se hace necesario combinar métodos de vigilancia activa con la notificación espontánea (pasiva) en el país y en el 2014 comienza a funcionar una estrategia de vigilancia activa por puntos focales con el objetivo de fortalecer la farmacovigilancia. Unido a esto el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en su actividad como Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos, tiene como línea de trabajo fomentar en la población el reporte activo de RAM, fundamentalmente en poblaciones especiales sobre la base de que estos son los más propensos a presentar un efecto adverso al medicamento.¹⁵

Conocer y evaluar convenientemente el impacto que las reacciones adversas tienen en las vidas de las personas es un objetivo primordial de la farmacovigilancia, necesario para la toma de decisiones de la Autoridad Reguladora de Medicamentos y las posibles medidas reguladoras a desarrollar.

Por lo antes expuesto, el presente trabajo tiene como objetivo caracterizar clínica y epidemiológicamente las reacciones adversas a medicamentos reportadas de forma activa por pacientes a la Autoridad Reguladora Nacional (CECMED).

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal que utilizó el método de vigilancia activa centrada en el paciente en tres provincias seleccionadas (Pinar

del Río, La Habana y Santiago de Cuba) en el 2016. Se clasificaron las reacciones adversas de acuerdo a variables clínicas y demográficas como la edad (pediatría: menores de 19 años, adultos: entre 19 y 59 años y geriatría: 60 años y más), el sexo y los antecedentes patológicos personales, el nivel de atención de salud así como variables propias de las reacciones adversas (tipo de RAM, sistema de órganos afectado, medicamentos sospechoso, grupo farmacológico, intensidad, imputabilidad y frecuencia).

La intensidad se clasificó como leve, moderada, grave y mortal y la imputabilidad como definitiva, probable, posible, condicional y no relacionada) según Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.¹⁶ Por su parte, la frecuencia se clasificó como frecuente, ocasional, rara y no descrita posterior a la revisión del Formulario Nacional de Medicamentos.¹⁷

La vigilancia activa consistió en el empleo de monitores que en visitas a farmacias comunitarias y hospitalarias, así como en consultas médicas, entrevistaron a pacientes y se les brindó el modelo de reporte de RAM. Los propios pacientes completaron el modelo de reporte y solicitaron ayuda al monitor si tuvieron dudas o inquietudes para el llenado de dicho modelo.

Durante el periodo del estudio se incluyeron los reportes de pacientes directos al CECMED, estos y los reportes procedentes de los monitores se incluyeron en una base de datos creada al efecto. En el procesamiento de los resultados se utilizó estadística descriptiva y estos se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.

Se tuvo en cuenta el principio de voluntariedad del paciente para participar. En el cómputo de la información en la base de datos no fueron considerados los datos de identidad personal, ya que esa información tuvo carácter confidencial.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 257 reportes de RAM provenientes de pacientes, 243 de ellos provenientes de estudios de investigación (90, 3 %), y 14 reportes directos a la Autoridad Reguladora Nacional (CECMED) (5,4 %).

En la tabla se aprecia el predominio de pacientes del sexo femenino, en todos los grupos de edades con el 67,3 % y aquellos con edades entre 19 y 59 años

(adultos) con 46, 3 %, seguidos de los mayores de 60 años (geriatría) con el 45,1 %.

Un bajo porcentaje de pacientes (18,7 %) notificaron antecedentes patológicos personales (48 personas) Los antecedentes patológicos personales más reportados por estos fueron en primer lugar la hipertensión arterial 19 pacientes (39,6 %), seguido por el asma bronquial 12 pacientes (25 %), la diabetes mellitus 6 pacientes (12,5 %), la artrosis 5 pacientes (10,4 %), la úlcera péptica y la cardiopatía isquémica, estas últimas con 3 pacientes respectivamente para el 6,2 %.

Según nivel de atención, 244 reportes procedían de la atención primaria de salud para el 94,9 % y solo 13 se originaron a partir de la atención secundaria (5,1 %).

Los medicamentos más reportados fueron el BCG inmunoterápico® y el captopril con 13 reportes cada uno (5,1 % respectivamente). Le siguió el CIPRESTA® con el 3,1 % y las tabletas prenatales con el 2,7 %; se encontraron además, la amoxicilina, la difenhidramina, el amlodipino y la ciprofloxacina. Estos se observan en la figura 1. No obstante, hubo más de cincuenta medicamentos diferentes reportados que abarcaron la totalidad de los grupos farmacológicos disponibles en el país.

Los grupos farmacológicos que con mayor frecuencia causaron efectos adversos fueron los antibacterianos con un total de 43 (16,7 %) y los antihipertensivos con 25 reportes (9,7 %). El tercer lugar correspondió a los analgésicos no opioides con 16 reportes (6,2 %). En general, hubo representación de la totalidad de grupos farmacológicos existentes en el cuadro básico de medicamentos. Los primeros nueve grupos se muestran en la figura 2.

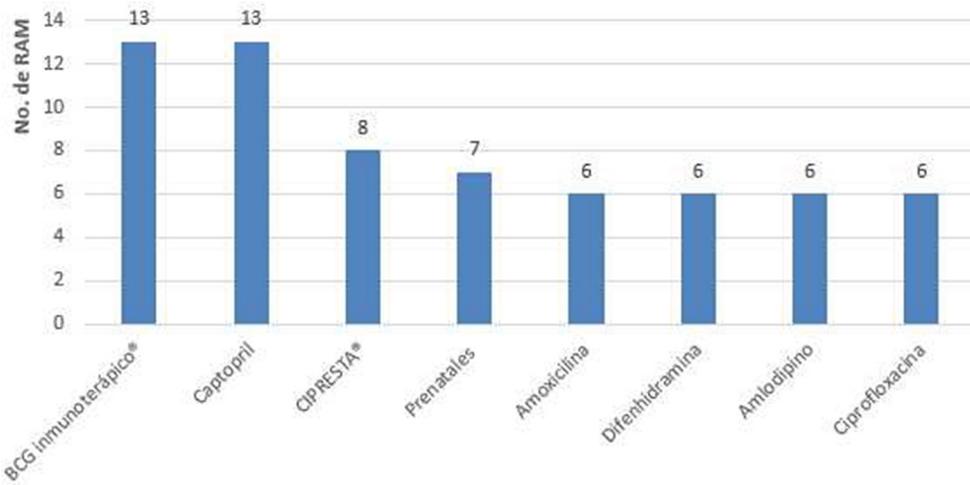
En la figura 3 se observan los tipos de reacciones adversas más reportados por los pacientes en el periodo del estudio. La RAM más reportada fue la diarrea con 17 notificaciones (6,6 %), seguido de la somnolencia con 15 notificaciones (5,8 %), la epigastria 13 notificaciones (5,1 %), la erupción cutánea 12 notificaciones (4,7 %) y el dolor abdominal con 11 notificaciones (4,3 %), entre otras.

Estos tipos de RAM se corresponden con los sistemas de órganos más afectados (figura 4). Predominaron los sistemas digestivo con 79 reportes (30,7 %), nervioso central 50 reportes (19,4 %) y la piel 37 reportes (14,4 %). Otros sistemas de órganos notificados fueron el respiratorio, el cardiovascular, el general, el sistema psiquiátrico entre otros.

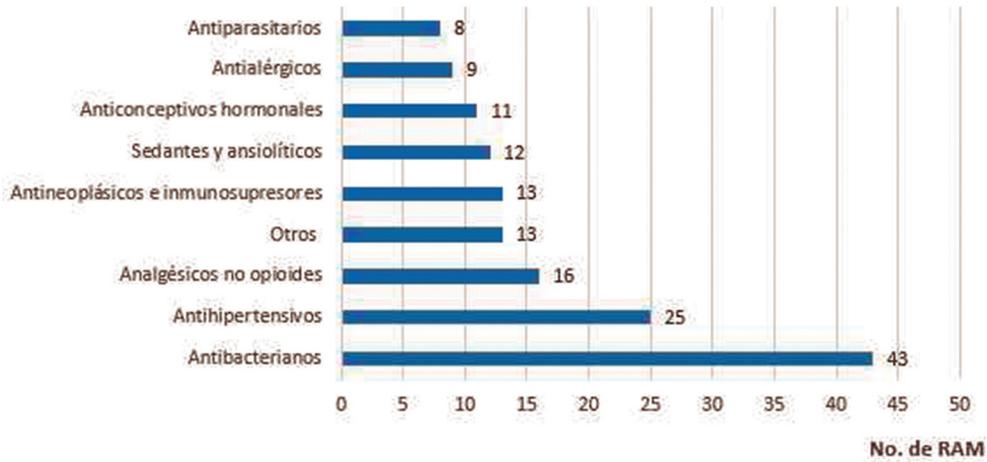
Tabla. Distribución de pacientes que reportaron reacciones adversas medicamentosas según sexo y grupo de edades

Grupo de edad	Mujer		Hombre		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Pediatría	19	10,9	3	3,56	22	8,6
Adultos	79	45,7	40	47,6	119	46,3
Geriatría	75	43,3	41	48,8	116	45,1
Total	173	67,3	84	32,7	257	100

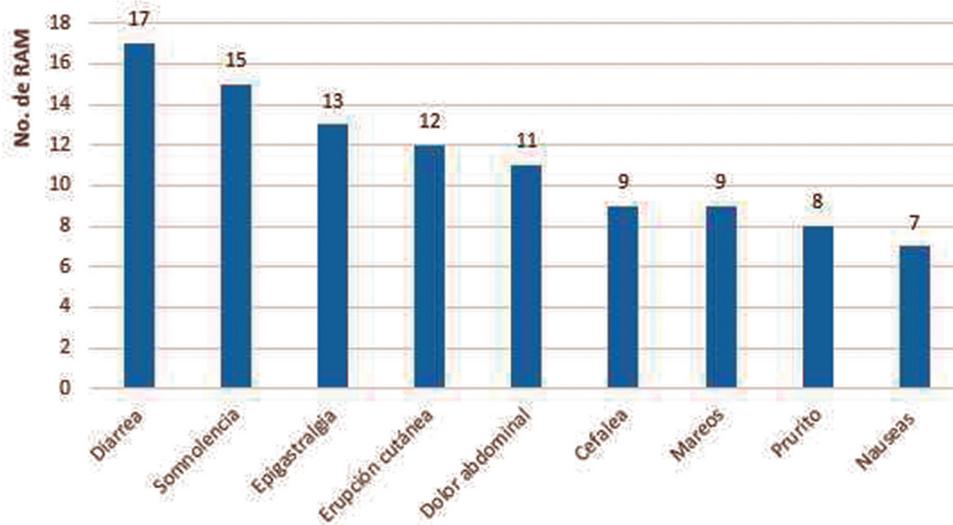
Fuente: Base de datos de reporte de pacientes. CECMED.



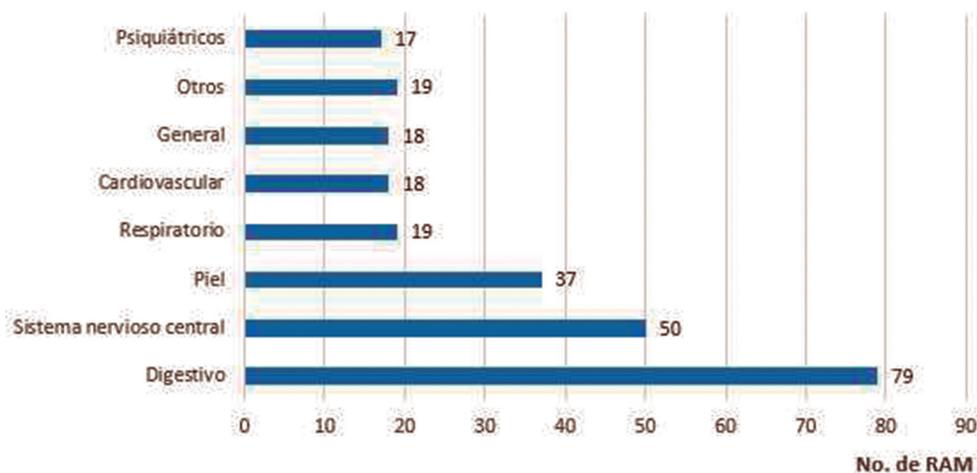
En barras el número de reportes de RAM para cada medicamento.
 Fig. 1. Medicamentos productores de RAM más reportados por los pacientes.



En barras el número de reportes de RAM para cada medicamento.
 Fig. 2. Grupos farmacológicos más reportados por los pacientes.



En barras el número de reportes de RAM para cada medicamento.
 Fig. 3. Tipos de reacciones adversas más reportados por los pacientes.



En barras el número de reportes de RAM para cada medicamento.

Fig. 4. Sistemas de órganos afectados por reacciones adversas más reportados por los pacientes. CECMED 2016.

Según intensidad, predominaron las reacciones adversas moderadas con 154 reportes (59,9 %), seguidos por aquellas leves con 97 reportes (37,7 %) y 6 notificaciones de reacciones adversas graves para el 2,3 %. Estas últimas en su totalidad se correspondieron con reacciones de hipersensibilidad, dependientes de los pacientes.

De acuerdo a la imputabilidad, las reacciones adversas clasificadas como probables (209, 81,3 %) ocuparon el primer lugar, seguidas de aquellas clasificadas como posibles (38, 14,8 %) y 8 reacciones adversas se clasificaron como definitivas, es decir, hubo re exposición del medicamento con reaparición del efecto adverso (3,1 %).

Por último, el resultado de frecuencia de la reacción adversa mostró que predominaron aquellas clasificadas como frecuentes con 174 notificaciones (67,7 %), seguidas de las ocasionales 58 reportes (22,6 %), las no descritas 15 reportes (5,8 %) y las raras con 10 reportes (3,9 %). La sumatoria de las ocasionales, raras y no descritas se denominan en farmacovigilancia como reacciones de baja frecuencia de aparición, lo que puede explicar que los pacientes las reportaron en el 32,3 %.

DISCUSIÓN

En la actualidad, las RAM constituyen un problema importante, que suscita la atención de profesionales, organizaciones, administraciones y autoridades sanitarias, ya que representan un problema de la salud pública de importancia mundial al estar asociadas a una elevada morbilidad, mortalidad, disminución del cumplimiento y éxito de los tratamientos, así como también a un elevado costo médico.¹⁸

Diversos estudios¹⁹⁻²¹ procedentes del Reino Unido plantean que los reportes de pacientes tienen mayor número de sospecha de RAM en comparación con los informes de profesionales, describen reacciones con más detalles, generan señales más potenciales que los reportes de profesionales,

refieren además que el método de notificación aporta información al sistema de farmacovigilancia.

Países como España, Canadá y Dinamarca que cuentan con diferentes métodos para la notificación de RAM por pacientes, con resultados significativos que aportan a la farmacovigilancia en cada uno de ellos, muestran porcentajes bajos en cuanto a estudios publicados en los últimos 10 años, esto pudiera estar dado a que en estos momentos las normas de Protección de Datos limitan el acceso a las bases de datos de Farmacovigilancia, lo que impide la realización de un mayor número de investigaciones.²²

En Cuba, estos resultados a partir de la vigilancia activa aún son preliminares, pero se comprueba que los pacientes son una fuente confiable de reporte, pues las notificaciones además de tener calidad en su dato primario, permiten la caracterización y clasificación de las reacciones adversas, lo que aporta conocimiento al sistema de farmacovigilancia. Además, se constata la utilidad del método de vigilancia activa centrado en los pacientes.

El predominio de las reacciones adversas reportadas por la población femenina se corresponde con lo referido en la literatura. Aunque el sexo femenino no es un factor de riesgo, existen estadísticas que indican un porcentaje mayor de reacciones adversas en las féminas. Entre las causas que se describen para explicar este hallazgo están: la menor masa corporal, mayor automedicación, mayor consumo de fármacos, la actividad hormonal relacionada con la menopausia y estados como el embarazo que afecta el metabolismo y la respuesta a los medicamentos.²³

En los grupos de edades, se habla del predominio de reportes de RAM por ancianos en un metaanálisis realizado por *Puche Cañas* y otros,²⁴ donde se registra el 23 % de reporte en este grupo de población. En Cuba, *Beltrán* y colegas,²⁵ obtienen el 43 % de notificaciones de RAM por ancianos y en el 2015 *Martínez YE*²⁶ refiere el 50,4 %, los cuales son similares a los obtenidos en la presente investigación.

Se espera además que los pacientes con polifarmacia sean más propensos a padecer reacciones adversas, debido a las interacciones farmacológicas y en ocasiones a las potenciaciones de sus efectos.²⁷

Resultan de interés los medicamentos productores de reacciones adversas reportados por la población de forma activa, el BCG inmunoterápico se relacionó con reportes de dolor y ardor al orinar, el captopril con tos y el anticonceptivo hormonal CIPRESTA® con trastornos digestivos. Estas reacciones adversas están incluidas en el resumen de características del producto, descritas para estos medicamentos. Sin embargo, estos resultados difieren a su vez de los medicamentos más notificados por los profesionales en el sistema pasivo de farmacovigilancia.²⁸ Este hallazgo demuestra la necesidad de contar con notificaciones de RAM a partir de los propios pacientes con el fin de establecer comparaciones con los reportes de profesionales y generar señales para estudios futuros por parte de la Autoridad Reguladora.

En la actualidad, existe controversia entre expertos, concerniente a la utilidad y eficacia de incorporar el reporte de RAM por pacientes. En general, predomina el criterio de los que creen necesarios y beneficiosos los informes de los pacientes ya que adquieren el conocimiento temprano de sus experiencias al experimentar una RAM.²⁹

Los estudios descriptivos y de estrategias demuestran que los pacientes deben ser incluidos activamente en los sistemas de vigilancia de medicamentos, sobre todo en la práctica clínica, y que sus reportes deben tomarse tan en serio como los informes de otras fuentes.³⁰

Respecto a los grupos farmacológicos, en España, *Otero* y otros,³¹ registran el 30,4 % de RAM a los antibacterianos. En Cuba, *Rego* y colegas,³² encuentran predominio de este grupo en los reportes de RAM por profesionales. En sendos estudios realizados en Guantánamo²⁵ y Pinar del Río,²⁶ predominan en el reporte por pacientes, los antibacterianos y antihipertensivos, grupos farmacológicos utilizados en enfermedades de elevada prevalencia en el país. Del mismo modo, *García AJ*, en una caracterización del consumo de medicamentos en la población cubana, muestra dentro de los grupos farmacológicos más utilizados, los medicamentos para el sistema cardiovascular (20,7 %), en su mayoría los antihipertensivos.³³

Los tipos de reacciones adversas encontrados en la investigación se corresponden a su vez con los sistemas y órganos más afectados, resultado similar a estudios internacionales y nacionales. A nivel internacional, estos resultados concuerdan con los publicados por *Puche Cañas E* y otros, donde los sistemas más afectados son el digestivo (39,3 %), la piel (23,5 %) y el sistema nervioso central (14,2 %).²⁴

En México, *Rosete A*, reporta las lesiones dermatológicas (29,7 %), manifestaciones gastrointestinales (15,3 %) y alteraciones del SNC (13,1 %).³⁴

A nivel nacional, *Alonso* y otros,³⁵ notifican la afectación del sistema digestivo (13,3%), la piel y el sistema nervioso central como las más frecuentes. Asimismo,

Beltrán Y registra una afectación del sistema digestivo en el 23,3 %, piel (22,1 %) y sistema nervioso central (15,1 %).²⁴ *Martínez Y* concluye que el sistema digestivo es el más afectado (30,7 %), seguido del sistema nervioso central (24,1 %) y la piel (18,2 %).²⁵

Estudios internacionales que tratan acerca de la clasificación de las RAM según intensidad, registran el 86 % de reacciones moderadas.³⁶ Una revisión sistemática realizada en México,³⁴ plantea igualmente el 81,3 % de RAM moderadas. Por su parte, *Aagaard* y otros,³⁰ en Europa muestran el 51,1 % de RAM moderadas-graves reportadas por paciente.

A nivel nacional, los reportes del sistema de farmacovigilancia²⁸ describen por parte de los profesionales, un predominio de RAM moderadas, de igual forma, en este estudio se corrobora similar resultado en los reportes de pacientes, lo cual podría estar en relación con la metodología empleada, ya que al propiciar la notificación activa de los enfermos, estos informan todos los efectos indeseables que sufren, aquellos que motivan un cambio de tratamiento, disminución de dosis o necesidad de acudir a un servicio de urgencia.

El predominio de las RAM clasificadas como probables en el estudio está en correspondencia con investigaciones internacionales: *Davies* y otros,³⁷ en el Reino Unido, catalogan como probables el 66,5 % de las notificaciones. *Farcasy* su grupo,³⁸ registran el 74,3 % y *Rosete*,³⁴ reporta el 75,1 %. Estos resultados concuerdan con el presente estudio y con la literatura nacional revisada.^{13,14,25,26,32,33}

Este estudio tiene como limitaciones el tiempo que dedican los monitores a la recogida de los datos; son especialistas que dedican tiempo parcial a la actividad de farmacovigilancia. Por otra parte, el nivel de conocimientos de los pacientes podría influir en la notificación de RAM, ya que algunos no mostraron interés en el reporte y otros omitieron datos necesarios por lo que hubo que revisar y esclarecer el modelo de notificación de RAM antes de incorporarlos a la base de datos.

Como conclusión se puede exponer que el reporte por pacientes provee información temprana y confiable sobre las experiencias con un determinado fármaco u otro producto farmacéutico y sus posibles reacciones adversas, por lo que constituye así una valiosa fuente de información. En Cuba, debido a la educación e información apropiadas que tiene la población, el paciente no solo va a reportar efectos adversos a fármacos convencionales, sino a productos biológicos así como preparados y técnicas de medicina natural y tradicional y otros utilizados en un tratamiento médico.

Los resultados que tiene el proyecto de vigilancia activa centrada en el paciente son importantes para la toma de decisiones se la Autoridad Reguladora de Medicamentos en relación con la seguridad del paciente.

Se recomienda extender el estudio en el tiempo para aumentar los reportes de RAM por los pacientes y realizar investigaciones futuras que comparen las diferencias entre los efectos adversos notificados por la población y por los profesionales sanitarios.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Furones JA, Pérez J. Necesidad de la Farmacoepidemiología. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 1-14.
- Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. Ginebra: OMS; 2015. Acceso: 4 Ene 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>
- Acciones a desarrollar en el sistema cubano de Farmacovigilancia para notificar una sospecha de reacción adversa a medicamentos. PNO: 001; Edición: 01. La Habana: Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Ministerio de Salud Pública; 2003. Acceso: 4 Ene 2016. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/pno-notificacion.pdf>
- Chao A, Ávila J, Debasa F. Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 81-97
- Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D.C: OPS, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2011.
- La Seguridad del paciente: Un Reto Europeo. 13-15 Abril DE 2005. Varsovia: Consejo de Europa; 2005. Acceso: 2 Mar 2017. Disponible en: http://www.coe.int/t/der/summit/20050517_decl_varsovie_en.asp
- Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *Engl J Med.* 2010;362:865-9
- McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, Hazell L. Adverse drug reaction reporting in the UK. A retrospective observational comparison of yellow card reports sub-mitted by patients and health care professionals. *Drug Saf.* 2010;33:775-88.
- van Grootheste K, de Graaf L, de Jong-van den Berg LT. Consumer Adverse Drug Reaction reporting A new Step in Pharmacovigilance?. *Drug Saf.* 2003;26:211-7.
- Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;63:148-56
- Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, Hannaford PC et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK Yellow Card Scheme: literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess.* 2011;15:1-234.
- Herxheimer A, Crombag R, Alves TL. Direct patient reporting of adverse drug reactions. *Health Action Internat.* 2010. Acceso: 2 Mar 2017. Disponible en: <https://consumers.cochrane.org/sites/consumers.cochrane.org/files/public/uploads/10%20May%202010%20Report%20Direct%20Patient%20Reporting%20of%20ADRs.pdf>
- Trabanca Y. Implementación de un Programa de Notificación de Efectos Adversos por Pacientes [tesis]. La Habana: ENSAP; 2010.
- Alonso L, García AJ, López P, Yera I, Blanco N. Patrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población mayor de 15 años. Cuba. Año 2007. *Rev Cubana Med Gen Integ.* 2009;25(1). Acceso: 25 May 2017. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000100004
- Jiménez López G. Desarrollo del programa de farmacovigilancia activa dirigido a pacientes, para la regulación de la seguridad de los medicamentos 2014-2016. Cuba. 2016. La Habana: CECMED; 2016. Acceso: 25 May 2017. Disponible en: http://www.cecmecmed.com/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/proyecto_farmacovigilancia_activa_pacientes.pdf
- Departamento de Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012. Acceso: 25 May 2017. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
- Formulario Nacional de Medicamentos. Cuba. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2016. Acceso: 25 May 2017. Disponible en: <http://fmedicamentos.sld.cu/>
- López GE, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(1):19-3
- Pedersen H, Fors SL. VigiBase –global reporting trends. Uppsala reports. 2011. Acceso: 2 Mar 2017. Disponible en: <http://whoumc.org/graphics/25749.pdf>
- Hazell L, Cornelius V, Hannaford P. How do patients contribute to signal detection? A retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card Scheme. *Drug Saf.* 2013;36(3):199-206. Acceso: 2017 Mar 2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444232>
- Krska J, Anderson C, Murphy E, Avery AJ. How patient reporters identify adverse drug reactions: a qualitative study of reporting via the UK Yellow Card Scheme. *Drug Saf.* 2011;34(5):429-36. Acceso: 2017 Abr 23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21513365>
- Herxheimer A. Cochrane Adverse Effects Methods Group. Notificación de pacientes: la perspectiva del paciente 2010. Acceso: 2017 Mar 2. Available at: www.aemg.cochrane.org
- Martin R, Biswas P, Freemantle S, Pearce G, Mann R. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: Analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:505-11.
- Puche E, Luna JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Inter. (Madrid).* 2007;24(12). Acceso: 15 May 2017. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021271992007001200003&lng=es
- Rodríguez O, Yera IB, Alonso L, García AJ, Debasa F. Descripción de la información que le brinda el médico al paciente durante el acto de prescripción en Marianao, Cuba. *Bol Fármacos.* 2008. Acceso: 26 Abr 2017. Disponible en: <http://www.saludyfarmacos.org/wp-content/files/jan07.pdf>
- Martínez YE. Reacciones adversas a medicamentos reportadas por pacientes. Municipio Pinar del Río. 2014 [tesis]. La Habana: ICBP "Victoria de Girón"; 2015.
- Carrara C, Cuper P, Gonseski P, Rolli V, Morales S, Valsecia M. Reacciones Adversas a Medicamentos en los Servicios de Emergencia Hospitalarios de la Ciudad de Corrientes. *Corrientes: Comunicaciones Científicas y Tecnológicas;* 2004. Acceso: 15 May 2017. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/Web/cyt/com2004/3-Medicina/M-089.pdf>
- Informe Anual del Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología 2011-2014. La Habana: MINSAP; 2011. Acceso: 15 May 2017. Disponible en: <http://cdfc.sld.cu/farmacovigilancia>
- Dweik RA, Yaya S, Stacey D, Kohen D. Spontaneous adverse drug reaction reporting by patients in Canada: a multi-method study-study protocol. *Springer plus.* 2016;5:213. Acceso: 2017 Abr 13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27026907>
- Aagaard L, Hougaard Nielsen L, Holme Hansen E. Consumer Reporting of Adverse Drug Reactions, A Retrospective Analysis of the Danish Adverse Drug Reaction Data base from 2004 to 2006. *Drug Saf.* 2009;32:1067-74
- Otero M, Domínguez A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp.* 2000;24. Acceso: 17 Abr 2017. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmaciahospitalaria-121/articulo-acontecimientos-adversos-por-medicamentos-una-10017812>
- Rego J, Leyva C, Pérez M. Pesquisa activa de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital "Dr. Salvador Allende". Primer semestre 2006. *Rev Cubana Farm.* 2007;41(3). Acceso: 17 Abr 2017. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- García AJ, Alonso L, Rodríguez O, Yera IB, Debasa F, López P. Consumo de medicamentos en la población cubana mayor de 15 años, año 2005. *Bol Fármacos.* 2008;11(2). Acceso: 17 Abr 2017. Disponible en: http://www.boletinfarmacos.org/042008/Prescripcion_Farmacia_y_Utilizacion_Investigaciones.asp
- Rosete A. Farmacovigilancia en Instituciones de Salud. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2011;18(3). Acceso: 15 Jun 2016. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2011/ms113b.pdf>
- Rodríguez S, Cruz F, Jiménez G, Casas Y. Caracterización y costo de reacciones adversas medicamentosas. Hospital Lucía Ñíguez. 2010.

- Rev Cubana Farm. 2012;46(Supl-1). Acceso: 21 Abr 2017. Disponible en: <http://files.sld.cu/revfarmacia/files/2012/10/094-caracterizacion-y-costo-de-reacciones-adversas-medicamentosas-hospitallucia-iniguez-2010-approbado.pdf>
36. Doshi MS, Patel PP, Shah SP, Dikshit RK. Intensive monitoring of adverse drug reactions in hospitalized patients of two medical units at a tertiary care teaching hospital. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(4). Access: 2017 Abr 21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23326101>
37. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 2009;4(2). Access: 2017 Abr 21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209224>
38. Farcas A, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O, Bojita M, et al. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med.* 2010;1(5). Access: 2017 Abr 21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20816604>

Giset Jiménez López. Sección de Vigilancia Postcomercialización. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. E-mail: giset@cecmecmed.cu; giset.jimenez@infomed.sld.cu

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

UNIDAD DE INFORMACIÓN Y VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS COMO HERRAMIENTA DE LA VIGILANCIA DE PRODUCTOS SANITARIOS

Drug Information and Surveillance Unit as a tool of the sanitary products surveillance

Reynaldo Hevia Pumariega,¹ Adriana Mederos Gómez,² Roselí Robaina González³
y Árida Hernández Mullings⁴

RESUMEN

Introducción: El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, creó en el 2015 la Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos, la cual está integrada a la Sección de Vigilancia de Productos Sanitarios y se desempeña como un observatorio de medicamentos.

Objetivos: Analizar el desempeño de la unidad y el consecuente fortalecimiento en la actividad de vigilancia de productos sanitarios.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo. El universo de estudio fueron todas las actividades realizadas por la unidad durante sus dos años de funcionamiento (2015-2016), e incluyó: consultas recibidas en el Servicio de Información de Medicamentos; noticias y comunicaciones de riesgo emitidas; notificaciones que originaron investigaciones de fallas de calidad, efectividad, eventos adversos y sospechas de medicamentos fraudulentos.

Resultados: Durante el período analizado se recibieron en el Servicio de Información sobre Medicamentos 1 129 consultas; el 94,6 % realizada por la población y en el 98,9 % la respuesta fue brindada en menos de 24 horas. Se emitieron 13 Comunicaciones de Riesgo y 48 Noticias. Se recibieron 167 notificaciones, a partir de las cuales se desarrollaron investigaciones por la Sección de Vigilancia de Productos Sanitarios.

Conclusiones: Las actividades desarrolladas por la unidad durante los dos años de su creación fortalecen la actividad de vigilancia de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos durante la postcomercialización.

Palabras clave: Vigilancia; postcomercialización; información; productos sanitarios.

ABSTRACT

Introduction: The Center for State Control of Medicines, Equipment and Medical Devices, created in 2015 the Drug Information and Surveillance Unit, which is part of the Sanitary Surveillance Section and serves as a medicine observatory.

Objectives: To analyze how the unit has strengthened the surveillance process.

Methods: A descriptive, retrospective study was performed. The universe of study was all the activities carried out by the unit during its two years of operation (2015-2016), and included consultations received at the Drug Information Service; News and risk communications issued; Notifications that originated investigations of quality flaws, effectiveness, adverse events, suspicions of fraudulent drugs, among others.

Results: During the period under review, 1129 consultations were received at the Medicines Information Service; the population performed 94.6% and in 98.9 %, the response was provided in less than 24 hours. 13 Communications of Risk and 48 News were issued, 167 notifications were received, from which investigations were carried out by the Sanitary Surveillance Section.

Conclusions: The activities carried out by the unit during its two years of creation have strengthened the activity of monitoring the quality, safety and efficacy of medicines during post-marketing.

Keywords: Post-marketing; surveillance; information service, drugs.

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna, Máster en Toxicología Clínica.

² Máster en Toxicología Experimental.

³ Máster en Farmacoepidemiología.

⁴ Especialista de I Grado en Pediatría, Máster en Toxicología Clínica.

INTRODUCCIÓN

La vigilancia de medicamentos posterior a la comercialización es una de las seis funciones básicas que tienen las autoridades reguladoras de medicamentos a nivel internacional; es la encargada de vigilar y controlar la calidad, seguridad y efectividad de los medicamentos de producción nacional o de importación, a lo largo de toda la cadena de distribución.¹ En el CECMED la Sección de Vigilancia de Productos Sanitarios está conformada por cuatro áreas de trabajo: Control de Importaciones-Exportaciones; Vigilancia de la Calidad; Seguridad de Medicamentos y Vacunas y la Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos (UIVM), esta última creada en el 2015, la cual se desempeña como un observatorio de medicamentos.² Sus principales actividades son:

- *Servicio de Información sobre Medicamentos*: dirigido principalmente a la población, con el objetivo de brindar información apropiada y oportuna que contribuya al uso racional y seguro de los medicamentos, y con la premisa de la inmediatez en la respuesta³. Recibe además notificaciones de eventos adversos, fallas de calidad y sospechas de medicamentos fraudulentos.
- *Búsqueda y recepción de información internacional sobre medicamento*: esta actividad consiste en la búsqueda activa de alertas, noticias u otras informaciones de interés en páginas web de autoridades reguladoras, redes internacionales y sitios especializados en medicamentos; con las cuales se elaboran Notas Informativas, Alertas y Comunicaciones de Riesgo, dirigidas a la población, profesionales de la salud y de la industria biofarmacéutica, autoridades reguladoras internacionales, Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Red de Autoridades en Medicamentos de Iberoamérica y otras áreas del CECMED; las cuales se diseminan mediante correo electrónico, página web e intranet del CECMED.
- *Vigilancia de la calidad y seguridad de los medicamentos y vacunas*: mediante esta actividad se reciben por mensaje electrónico notificaciones de quejas de calidad, efectividad, eventos y reacciones adversas; que generan investigaciones, realizadas por la Sección de Vigilancia de Productos Sanitarios, y posteriormente se emiten los documentos (cartas respuesta, comunicaciones de medidas sanitarias y cartas de advertencias) con las conclusiones relativas a dichas investigaciones. Además se recibe la información de los Subsistemas de Vigilancia: de la calidad, de los eventos asociados a la vacunación, farmacovigilancia y toxicovigilancia.

Teniendo en cuenta las diferentes actividades que realiza y su reciente creación, es objetivo de la presente investigación analizar el desempeño de la unidad y su consecuente fortalecimiento en la actividad de vigilancia de productos sanitarios.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo. El universo de estudio fueron todas las actividades realizadas por la unidad durante sus dos años de funcionamiento (2015-2016).

En cuanto al Servicio de Información de Medicamentos se analizaron todas las consultas recibidas y se estudiaron las variables: provincia, sexo, tipo de solicitante, información solicitada, edad y tiempo de respuesta. La fuente de información fue la base de datos Servicio de Información Telefónica de Medicamentos (SITMED) empleada en el funcionamiento de este servicio.

En relación con la actividad de búsqueda de información internacional se analizaron las variables: número de noticias y número de comunicaciones de riesgo emitidas durante el período de estudio. La fuente de datos utilizada fue el Registro de Búsqueda Activa de Información sobre Medicamentos (PNO 18.006).

En la Vigilancia de la Calidad y Seguridad de los medicamentos, se analizaron las variables: número de notificaciones que originaron investigaciones (fallas de calidad, efectividad, eventos adversos, sospechas de fraudulentos y otras notificaciones); número de documentos de salida enviados (comunicaciones de medidas sanitarias, cartas de respuesta, cartas de advertencia). La fuente de información utilizada fue el Registro Control de Investigaciones electrónico de la Sección de Vigilancia de Productos Sanitarios.

RESULTADOS

Servicio de Información sobre Medicamentos

Durante el periodo 2015-2016 se recibieron en el Servicio de Información sobre Medicamentos del CECMED 1 129 consultas; el 94,6 % (1 068) de ellas fue realizada por la población y en el 98,9 % (1 117) la respuesta fue brindada en menos de 24 horas.

Las personas que más utilizaron el Servicio pertenecen a los grupos de edades de 60 a 74 años con 418 (37,0 %) y al sexo femenino con 812 (71,9 %) consultas respectivamente.

Se recibieron consultas desde 14 de las provincias del país, aunque el 92,83 % de estas fueron realizadas desde La Habana. Se recibieron 9 (0,8 %) consultas desde el extranjero.

La mayoría de las consultas se recibieron por vía telefónica y también mediante mensaje electrónicos (29; 2,6 %) y la página de Facebook del CECMED (2; 0,2 %).

La información más solicitada estuvo relacionada con: Disponibilidad 695 (54,3 %), inclusión en el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) 54 (4,2 %), Reacciones adversas 73 (5,7 %), Indicaciones 69 (5,4 %), entre otras (Fig.).

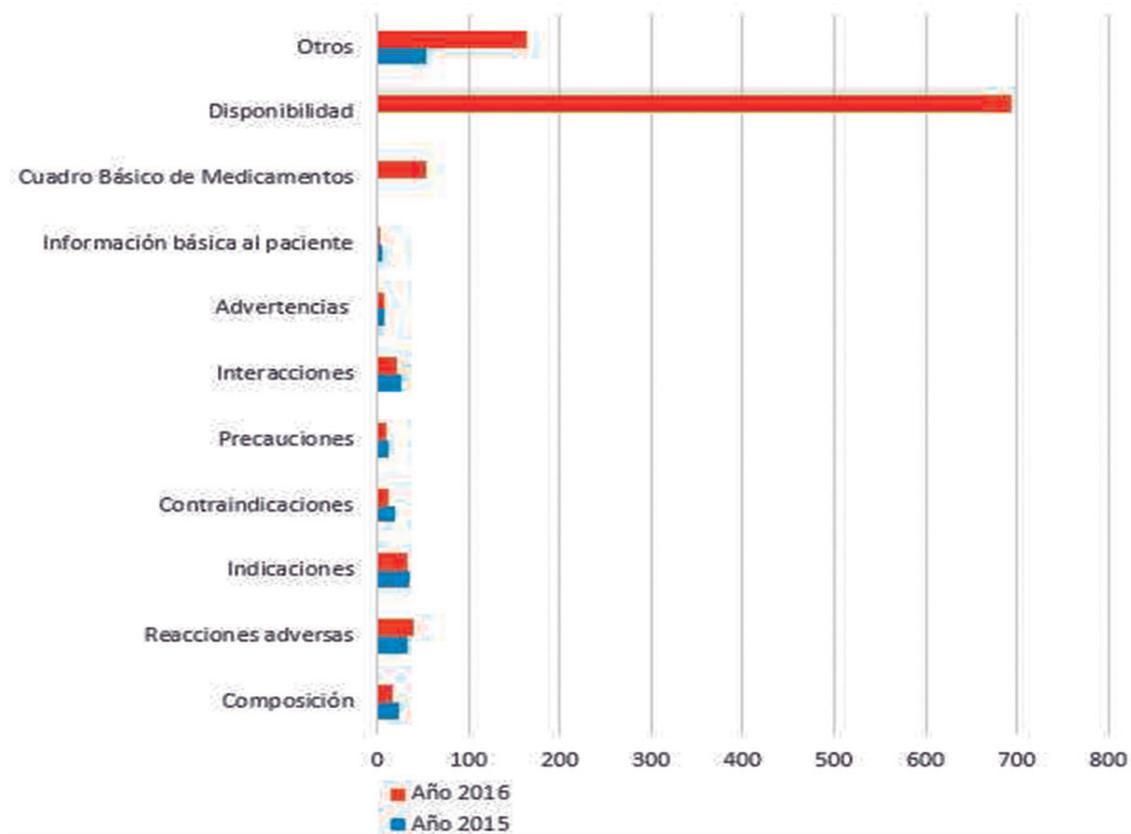


Fig. Información solicitada en el Servicio de Información de Medicamentos. 2015-2016.

Búsqueda y Recepción de Información Internacional sobre medicamentos

Durante el período 2015-2016 se emitieron 13 comunicaciones de riesgo (CR) y 45 noticias, que fueron publicadas en la página web del CECMED y enviadas a una lista de destinatarios. Las noticias estuvieron relacionadas con: informaciones de seguridad (22), productos fraudulentos (12) y autorización de comercialización de nuevos medicamentos (11).

También se identificaron sitios web en los que se promociona la venta de medicamentos fraudulentos, a partir de lo cual se realizaron investigaciones por la Sección de Vigilancia de Productos Sanitarios.

Vigilancia de la Calidad y Seguridad de los Medicamentos

Durante los años 2015-2016 se recibieron 167 notificaciones: 120 fallas de calidad, 11 eventos adversos, 13 fallas de efectividad, cinco sospechas de medicamentos fraudulentos, dos por productos decomisados y 16 notificaciones de otros tipos; a partir de las cuales se desarrollaron las correspondientes investigaciones y se emitieron 161 comunicaciones de medidas sanitarias de seguridad, 189 cartas respuestas y 31 cartas de advertencia.

DISCUSIÓN

Servicio de Información sobre Medicamentos

Durante los dos años de funcionamiento de este Servicio se cumplieron los objetivos para los que fue creado: incrementar la participación ciudadana en el accionar de la Autoridad Reguladora y promover el uso racional de medicamentos con la mayor inmediatez posible en la respuesta a las consultas.

El grupo de edades comprendidos entre 60-74 años y el sexo femenino fueron los que más consultas realizaron, lo cual coincide con otros estudios realizados en la población femenina cubana, que indican que el consumo de medicamentos, es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres y entre los mayores de 60 años que entre las personas de otras edades.⁴ Un estudio realizado en España halló que las mujeres presentan al menos un problema de salud, cifra superior a lo encontrado en hombres, de ahí que el sexo femenino está condicionado un mayor consumo de fármacos.⁵

El Servicio tiene alcance nacional e internacional. Las consultas de alcance nacional son fundamentalmente por vía telefónica, esto se atribuye a que la población tiene mayor accesibilidad a esta vía que al correo electrónico o sitios

web. El principal motivo de las consultas recibidas desde el exterior está relacionado con la seguridad de productos adquiridos a través de sitios de venta en internet; esto ha generado investigaciones que han permitido detectar la venta de medicamentos falsificados, a partir de lo cual se elaboraron comunicaciones que alertan sobre la comercialización de estos productos y el riesgo que estos representan para la salud humana.

En este período se han realizado actividades de promoción (fundamentalmente en la provincia La Habana) como campañas publicitarias en medios de difusión masiva (Revista Buenos Días, Radio Reloj y Habana Radio), publicación en el sitio web del CECMED, distribución de plegables en farmacias municipales principales de La Habana y promoción de los números del Servicio en el Directorio Telefónico Nacional. En esta última acción no se precisó el tipo de información que se brinda, lo que conllevó en el 2016 a un incremento marcado en el número de consultas indagando sobre la disponibilidad de los medicamentos; no obstante esto permitió realizar la correcta promoción del Servicio y mediante el intercambio directo con la población conocer los medicamentos más demandados. Lo antes mencionado, ha fortalecido la interacción con el Grupo de Control de Importaciones-Exportaciones, ya que esto permite priorizar las autorizaciones de importación según las necesidades de la población.

La información que se brinda está relacionada con aspectos que competen a la autoridad reguladora, como reacciones adversas, interacciones, contraindicaciones, también se reciben algunas consultas, por parte de la población, con preguntas muy interesantes que requieren una búsqueda más profunda de información, ejemplos de ellas son: medicamentos ansiolíticos no contraindicados en el glaucoma; antihipertensivos, ansiolíticos, antihistamínicos y anticonvulsivantes orales que no contienen lactosa y medicamentos contraindicados en la miastenia grave. Estas preguntas además han permitido identificar la necesidad que tiene la población de conocer más sobre los medicamentos que consumen.

Búsqueda de Información Internacional

A partir del funcionamiento de la UIVM se ha incrementado el número de comunicaciones de riesgo con respecto a los años 2013-2014 y se ha generado como una nueva actividad la elaboración de noticias, lo que constituye otra fuente de información sobre medicamentos para la población y los profesionales de la salud; además puede influir en el análisis de riesgo para la toma de decisiones por otras funciones del CECMED o autoridades reguladoras internacionales.

Las noticias relacionadas con la seguridad de los medicamentos constituyen además una fuente de información para los evaluadores del registro de medicamentos y productos biológicos.

Como resultado de la búsqueda activa de información se han identificados además sitios donde se promocionan medicamentos a los cuales se le atribuye ser de origen cubano, tienen composición no legítima y son de fabricantes no reconocidos por el CECMED, por lo que han sido considerados medicamentos fraudulentos.⁶

Esta actividad se ha visto fortalecida mediante el intercambio con redes internacionales como Red de Autoridades en Medicamentos de Iberoamérica (EAMI) creada en 1997, la cual tiene una línea especial de actuaciones frente a medicamentos falsificados y fraudulentos; se han desarrollado distintas actividades formativas y se ha consolidado el uso de herramientas y espacios comunes de trabajo virtual y online sobre esta materia.⁷

También esta actividad se ha nutrido del “SISTEMA FALFRA”, una plataforma informática que se puso en marcha en 2013 para el intercambio rápido de información y alertas sobre medicamentos falsificados y fraudulentos, que facilita la notificación y seguimiento de cada caso y el desarrollo de actuaciones coordinadas entre las agencias reguladoras, favoreciendo la colaboración y comunicación entre autoridades sanitarias, para aumentar la eficacia de las actuaciones contra estos productos.⁷

Vigilancia de la Calidad y Seguridad de los Medicamentos

La creación de la UIVM permite un mejor funcionamiento de la Sección de Vigilancia de Productos Sanitarios, mediante la centralización de la recepción de notificaciones y emisión de los documentos de salida, ya que constituye un filtro de revisión de todas las entradas y salidas del proceso de vigilancia postcomercialización.

Esta actividad además permite la interrelación con la Sección de Inspecciones, ya que la información sobre las fallas de calidad y efectividad es importante en la etapa de preparación de las inspecciones.

Las actividades desarrolladas por la unidad, durante sus dos años de creación, influyó positivamente en el accionar regulador de la vigilancia de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos durante su comercialización, ya que el Servicio de Información sobre medicamentos incrementa la participación ciudadana y promueve el uso racional de los medicamentos; la búsqueda de información internacional permite la vigilancia activa sobre la seguridad de los medicamentos a nivel internacional y brindar mayor información a la población y a los profesionales de la salud; la vigilancia de la calidad y Seguridad de los medicamentos garantiza el correcto funcionamiento del proceso de vigilancia postcomercialización.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sección de Vigilancia de Productos Sanitarios | Intranet CECMED. Acceso: 22 Mar 2017. Disponible en: <http://intranet.cecmed.local/siv/vig>
2. Mullings ÁH, Gómez AM, Pumariega RH, González RR. Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos de la Autoridad Reguladora cubana. Anuario Científico CECMED. 2016; Año14. Acceso: 28 Mar 2017. Disponible en: http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario_2016.pdf;21-7
3. Gómez AM, González RR, Mullings ÁH, Pumariega RH. Servicio de Información de Medicamentos, una herramienta de comunicación de la Autoridad Reguladora cubana. Anuario Científico CECMED. 2016; Año 14. Acceso: 28 Mar 2017. Disponible en: http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario_2016.pdf;21-7
4. Milian García AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P. Consumo de medicamentos en la población femenina adulta de Cuba. Rev Cubana Salud Pública. 2013; 39(3):440-9. Acceso: 22 Feb 2016. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S086434662013000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=es
5. Sanfélix Genovés J, Palop Larrea V, Pereiró Berenguer I, Martínez-Mir I. Influencia del sexo del paciente en la calidad de los medicamentos consumidos. Aten Primaria. 2002; 0:163-70.
6. Departamento Vigilancia Postcomercialización. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. 2007. Acceso: 28 Mar 2017. Disponible en: <http://www.cecmed.cu/content/reglamento-para-la-vigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano>
7. Estrategia frente a medicamentos falsificados 2016-2019. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2016. Acceso: 28 Mar 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/Estrategia_falsificados_2016-2019.pdf

Recibido: 27 de abril de 2017.

Aceptado: 25 de mayo de 2017.

Reynaldo Hevia Pumariega. Servicio de Información sobre Medicamentos. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: reyhevia@cecmed.cu

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

DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO INMUNOENZIMÁTICO TIPO DOT-BLOT PARA IDENTIFICAR EL COMPONENTE *PERTUSSIS* EN VACUNAS**Design and validation of an immunoenzymatic method Dot-blot type to identify the *pertussis* component in vaccines**Liris Pacheco Amorós,¹ Orlando Rodríguez Fernández,² Deneb García Martínez²
Susel Sariego Frómata,³ Alina Álvarez López⁴ y Ana Lara Sterling⁵**RESUMEN**

Introducción: En el 2014 se realizó la transferencia al Laboratorio de Inmunoquímica, del ensayo de identidad del componente *Bordetella pertussis* en vacunas combinadas por aglutinación, que es el método registrado por el fabricante para la liberación de los lotes de vacuna, pero al tener varias limitantes nos dedicamos a la búsqueda de un método más rápido y específico.

Objetivo: Diseñar y validar un método inmunoenzimático tipo Dot-Blot para la determinación cualitativa de la cepa de *Bordetella pertussis* en vacunas.

Métodos: Los parámetros de validación evaluados fueron especificidad, límite de detección y robustez.

Resultados: Los criterios de aceptación propuestos para cada parámetro se cumplieron satisfactoriamente por lo que el ensayo se incorporó al proceso de liberación de lotes.

Conclusiones: Se puede asegurar que el Laboratorio Nacional de Control del CECMED cuenta con un método más sencillo y confiable para identificar el componente *pertussis* en las vacunas cubanas que contienen el antígeno.

Palabras clave: Validación; vacunas; pertussis; Dot-Blot.

INTRODUCCIÓN

La tos ferina es una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños de todo el mundo, y continúa siendo un problema de salud pública a pesar de la alta cobertura vacunal. La enfermedad es endémica en todos los países. Los ciclos epidémicos han estado ocurriendo cada 2 a 5 años

ABSTRACT

Introduction: In 2014, the *Bordetella pertussis* component identity test in combined vaccines by agglutination was transferred to the Immunochemistry Laboratory, which is the method registered by the manufacturer for the release of vaccine lots, but because it has several limitations, we decided to look for a faster and more specific method.

Objective: To design and validate a Dot-Blot immunoenzymatic method for the qualitative determination of the *Bordetella pertussis* strain in vaccines.

Methods: The validation parameters evaluated were specificity, limit of detection and robustness.

Results: The proposed acceptance criteria were satisfactorily fulfilled and the assay was incorporated into the batch release process.

Conclusions: It can now be assured that the National Control Laboratory has a simpler and more reliable method to identify the *pertussis* component in Cuban vaccines.

Key words: Validation; vaccines; pertussis; Dot-Blot.

(típicamente 3 a 4 años), incluso después de la introducción de programas de vacunación eficaces y el logro de una alta cobertura de vacunación.¹

La tosferina es causada por *Bordetella pertussis* y se transmite por contacto directo con las secreciones respiratorias de personas enfermas. Es una enfermedad altamente contagiosa y se ha visto que la fuente más

¹ Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

² Licenciado en Microbiología.

³ Máster en Virología, Investigador Agregado.

⁴ Técnico en Farmacia Industrial.

⁵ Máster en Toxicología Experimental, Investigador Auxiliar.

importante de contagio para los niños son los adultos no vacunados o previamente vacunados pero cuya inmunidad ha desaparecido con el tiempo.²

La vacuna cubana Heberpenta-L brinda inmunización activa específica contra las infecciones causadas por *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo b y el virus de la hepatitis B (VHB), en niños a partir de las 6 semanas de edad. Esta vacuna se encuentra en el Programa Nacional de Inmunizaciones de Cuba desde el año 2006.^{3,4}

Entre las funciones de las Autoridades Reguladoras Nacionales (ARN) se encuentra la liberación de lotes de vacunas y productos biológicos. El CECMED tiene implementado como política para la liberación de lotes dos actividades: la revisión del protocolo resumido que envían los fabricantes relacionado con el proceso de producción y control de cada lote y la verificación de los requisitos de calidad al 10 % de la producción anual de cada vacuna de fabricación nacional.

Para dar cumplimiento a la evaluación de los requisitos de calidad de vacunas y productos biológicos el Laboratorio Nacional de Control (LNC) tiene entre sus objetivos el fortalecimiento continuo de la capacidad analítica de sus laboratorios mediante la implementación de métodos de ensayos.

En el 2014 en el laboratorio de Inmunoquímica se realizó la transferencia del ensayo de identidad del componente *Bordetella pertussis* en vacunas combinadas por aglutinación, que es el método registrado por el fabricante para la liberación de los lotes de vacuna. Esta metodología tiene como limitantes la larga duración (72 h), la cantidad de muestras por ensayo (18 bulbos) y la subjetividad de la evaluación de los resultados, ya que depende en gran medida de la apreciación del analista.

Teniendo en cuenta el problema anterior se consultó la Serie de Informes Técnicos (TRS 800) y el Manual de Métodos para DTP de la OMS, además se realizó una búsqueda bibliográfica de métodos de ensayos para identificación de *pertussis*.^{5,6} Las metodologías propuestas por el Manual de Métodos, tenían como limitantes para la implementación en nuestras condiciones, la carencia de muchos de los reactivos utilizados.

En años anteriores se habían validado e implementado con éxito en el laboratorio dos ensayos de identidad, para la vacuna vax-Spiral y para las vacunas con *Haemophilus influenzae*, por el método de Dot-Blot. Este es un método de reconocimiento antígeno-anticuerpo con detección enzimática y producción de color. Es una especie de ELISA rápido que utiliza como soporte sólido papel de nitrocelulosa. El antígeno en general se adsorbe pasivamente al soporte en forma de gota. Se utilizan conjugados de anti-inmunoglobulina ligados a una enzima que se fijan a los anticuerpos y la adición de sustrato permite la visualización del color en el papel. La prueba de Dot-Blot es rápida, específica, sensible y fácil de realizar.^{7,8}

Teniendo en cuenta experiencias anteriores con la implementación de la técnica Dot-Blot en nuestro laboratorio,

la disponibilidad de reactivos, y la rapidez en la obtención de resultados, nos propusimos como objetivo diseñar y validar el ensayo de Dot -Blot como ensayo de identidad para el componente *pertussis* en vacunas combinadas, para ser empleado en la liberación de lotes.

MÉTODOS

Documentación

Para realizar la validación del ensayo analítico primeramente se elaboró la documentación necesaria. Se redactó el Protocolo de Validación/ Estandarización No. 01/2016 Identidad del componente *Bordetella pertussis* en vacunas por el método de Dot-Blot donde se describen el diseño experimental de cada parámetro a evaluar y los criterios de aceptación.⁹ También se describió la metodología analítica y la información necesaria a registrar durante la ejecución de los ensayos, en el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) 12.022 IQ Identidad del componente *Bordetella pertussis* en vacunas por el método de Dot Blot.

Muestras, controles, reactivos y soluciones

Se emplearon muestras de lotes de vacuna de Heberpenta-L, que contiene *pertussis* en su formulación. Se utilizó como Control Positivo el Ingrediente Farmacéutico Activo de *Bordetella pertussis* lote L-5003-PER suministrado por el Instituto "Finlay".

Las muestras que se usaron para descartar las interferencias de los otros componentes de la vacuna fueron el gel de hidróxido de aluminio (adyuvante), fosfato de aluminio (adyuvante) y las vacunas Heberbiovac HB, Quimi-Hib y diTe-vax.

Entre los reactivos y soluciones utilizados se encuentran el buffer fosfato de sodio, leche descremada, tween20, antisuero de *Bordetella pertussis* obtenido en conejos usando un patrón regional de Vacuna Pertussis, conjugado monoclonal anti-IgG de conejo fosfatasa alcalina y sustrato BCIP (5-bromo-4-cloro-3-indolilfosfato).

Procedimiento de ensayo

Sensibilización y Bloqueo de la tira de nitrocelulosa. Primeramente se confecciona el esquema de trabajo y se homogenizan los frascos del control positivo (C+), el control negativo (C-) y las muestras. Se dispensan 3 µL de las muestras y los controles en una tira de nitrato de celulosa y se espera hasta total desecación. Se deposita la tira en la canal y se cubre con la solución de bloqueo durante 30 min con agitación a temperatura de 20-25 °C. Pasado el tiempo se aspira la solución de bloqueo y se escurre en papel de filtro antes de añadir el antisuero.

Aplicación del antisuero anti-Bordetella pertussis. Se diluyen 20 µL del antisuero (dilución 1:250) con su diluyente (solución de leche descremada al 3 % en PBS 1X más Tween

20 al 0.05 %), se vierte el antisuero en la canal de incubación y se incuba la tira con el antisuero, con agitación durante 1 h a temperatura de 20-25 °C. Se lava con agitación 5 veces por espacio de 2 min con solución de lavado a temperatura de 20-25 °C.

Aplicación del Conjugado. Se mide la solución diluyente de antisueros y conjugado, y se le añaden 5 µL del conjugado quedando diluido 1:15000. Se adicionan 5 mL de la dilución del conjugado a la tira. Se incuba la tira con agitación durante 1h a temperatura de 20-25 °C y se lava con agitación 5 veces por espacio de 2 min con solución de lavado a temperatura de 20-25 °C.

Aplicación del Sustrato. Se disuelve una tableta de sustrato BCIP (5-bromo-4-cloro-3-indolilfosfato) en 10 mL de agua destilada. Se adicionan 5 mL de sustrato a la tira y se incuba en zafra durante 15 min a temperatura de 20-25 °C, protegido de la luz. El resultado es satisfactorio si la intensidad de la mancha de las muestras que contienen *pertussis* es similar al C+ y las muestras que no contienen *pertussis* y el C- no presentan coloración.

Validación del método

Teniendo en cuenta que la metodología fue diseñada en el Laboratorio Nacional de Control nos propusimos realizar la validación completa del ensayo mediante los parámetros de especificidad, límite de detección y robustez.⁹

Especificidad. El antígeno de *pertussis* se encuentra presente en la vacuna Heberpenta-L, que además tiene otros componentes en la formulación, los cuales se evaluaron para verificar que no hay interferencias, es decir, que no se obtiene reacción positiva para otro componente que no sea *pertussis*. Se utilizó como Control Positivo el IFA de *Bordetella pertussis* de lote L-5003-PER y como Control Negativo PBS 1X. Se realizaron 3 ensayos en días diferentes por un mismo analista. El criterio de aceptación seleccionado fue que las muestras de vacuna ensayadas que tengan el componente *pertussis* (Heberpenta-L) deben presentar una mancha similar a la que se obtiene para el C+. Las muestras de vacunas que no tengan el componente *pertussis* (Heberbiovac HB, Quimi-Hib y diTe-vax), el gel de hidróxido de aluminio y el fosfato de aluminio no deben presentar coloración, al igual que el Control Negativo.

Límite de detección. Se evaluó una muestra de vacuna Heberpenta-L a diferentes concentraciones de *pertussis* (32, 16, 8 y 4 UO) en un ensayo.

Se definió como límite de detección la menor concentración a la cual se observe coloración semejante al control positivo (criterio de aceptación).

Robustez. Se realizaron tres acciones:

- Se evaluó el control positivo y Heberpenta-L a diferentes diluciones del antisuero (1/100, 1/150, 1/200 y 1/250). Como criterio de aceptación, se definió que se seleccionará la dilución del antisuero en la que se observe una mancha bien definida y de color adecuado, para las

muestras de vacuna y el C+.

- Se probaron los tiempos de incubación 1 y 2 h del antisuero y el conjugado. Se seleccionará, como criterio de aceptación, el menor tiempo de incubación para el que se obtenga una mancha bien definida y de color adecuado, para las muestras de vacuna y el control positivo.
- Se evaluó el empleo de membrana de nitrato de celulosa de dos tamaños de poros: 0.20 y 0.45 µm. El criterio de aceptación definido es que se podrán usar ambas membranas si para las dos se obtienen manchas de la misma intensidad de color.

RESULTADOS

La *especificidad* del método inmunoenzimático (Dot-blot) se comprobó mediante la reacción positiva para el control positivo y muestras de vacuna que tenían el componente *pertussis*. Se observó reacción negativa para Heberbiovac HB, QuimiHib, diTe-vax, Gel de hidróxido de Al, fosfato de aluminio y PBS 1X (control negativo).

El límite de detección de la prueba fue de 4 UO/mL (Fig. 1).

Para obtener una mancha bien definida el tiempo de incubación definido fue de 1 hora y la dilución de antisuero 1:250 (Fig. 2).

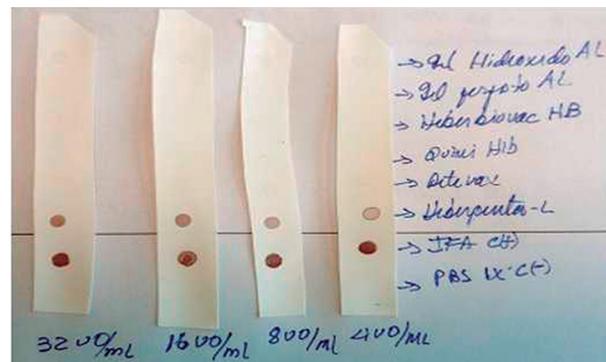


Fig. 1. Resultado del límite de detección.

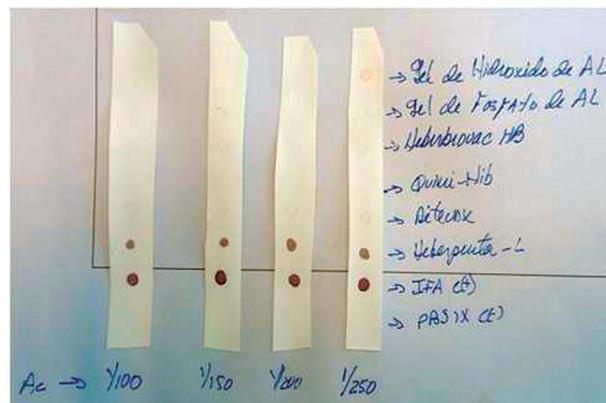


Fig. 2. Resultado de la dilución del antisuero.

Se demostró que pueden ser empleadas membranas de nitrocelulosa de porosidad 0,20 y 0,45 ya que los resultados fueron similares para todas las muestras evaluadas (Fig. 3).

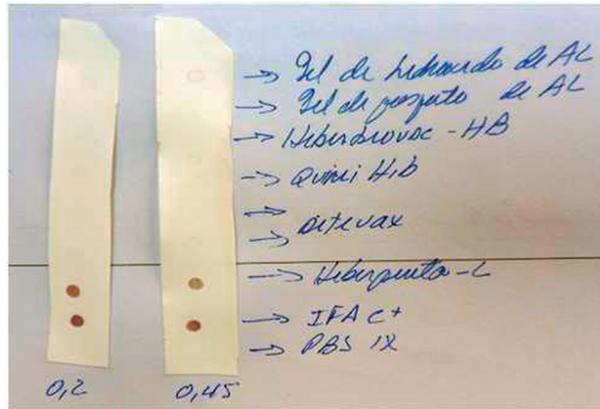


Fig. 3. Resultado para las membranas de diferente porosidad.

DISCUSIÓN

El método de Dot-Blot ha sido utilizado con frecuencia para el diagnóstico de la infección por *Bordetella pertussis* en diferentes muestras clínicas,^{10,11} pero no encontramos referencias de su empleo en la identificación de este componente en vacunas, por lo que se hizo necesario realizar la validación de la técnica teniendo en cuenta todos los parámetros necesarios.

Como se puede apreciar en los resultados obtenidos, se cumplieron todos los criterios de aceptación propuestos, por lo que se puede afirmar que se diseñó y validó un método de ensayo de Dot-Blot específico y robusto para identificar el componente *pertussis* en las vacunas cubanas que contienen el antígeno. Este ensayo se incorporó al proceso de liberación de lotes del CECMED y hasta el momento se han liberado 21 lotes de Heberpenta-L, por lo que se demuestra en la práctica que es un método más confiable y sencillo que el que realiza el fabricante de la vacuna.

A modo de conclusiones, podemos asegurar que el Laboratorio Nacional de Control del CECMED cuenta con un método más sencillo y confiable para identificar el componente *pertussis* en las vacunas cubanas que contienen el antígeno.

Se recomienda generalizar el método de ensayo validado a los fabricantes de las vacunas cubanas que contengan el antígeno *pertussis* en su formulación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Weekly epidemiological record No. 35. WHO. 2015;90:433-60.
- Llop A, Valdés-Dapena MM, Zuazo JL. Microbiología y parasitología médicas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001.
- Díaz I, Villegas M, Hidalgo LC. Nueva metodología para la formulación de la vacuna Heberpenta-L. Rev Colombiana Biotecnol. 2014;16(1):99-103. Acceso: 1 Feb 2016. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01233475201400100012&lng=en. <http://dx.doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v16n1.44250>
- Resumen de las características del producto. Heberpenta-L. La Habana: CECMED; 2012. Acceso: 19 Feb 2016. Disponible en: <http://www.cecmecd.cu/content/heberpentar-l-vacuna-pentavalente-liquida-contra-la-difteria-tetanos-tos-ferina-hepatitis-b>
- Technical Report Series N° 800. Geneva: WHO; 1990.
- Manual for Quality Control of Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccines: WHO Document Production Services. Geneva, Switzerland: WHO; 2013.
- Kumagai I, Tsumoto K. Antigen-Antibody Binding. Encyclopedia of life sciences. London: Macmillan Publishers Ltd. Nature Publishing Group; 2001.
- Herrera ML. Desarrollo de una técnica inmunológica para la identificación de aislamientos nativos de virus de la granulosis aislados de *Teciasolanivora*. [tesis]. Bogotá, D. C.: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias Carrera de Microbiología Industrial; 2006.
- CECMED. Regulación 37-2012. Anexo No. 1 de las Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos. Validación de Métodos Analíticos. La Habana: CECMED; 2014. Acceso: 2 Feb 2016. Disponible en: <http://www.cecmecd.cu/reglamentacion/aprobadas>.
- Friedman RL, Paulaitis S, Mcmillan JW. Development of a Rapid Diagnostic Test for Pertussis: Direct Detection of Pertussis Toxin in Respiratory Secretions. J Clinical Microbiology. 1989 Nov; 24:66-70.
- Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH, et al. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. Eur J Clin Microbiol Infectious Dis. 2010;30(3):307-12.

Recibido: 7 de marzo de 2017.

Aceptado: 1 de junio de 2017.

Liris Pacheco Amorós. Laboratorio Nacional de Control Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Calle 5ta. A, entre 60 y 62, Reparto Miramar, Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: liris@cecmecd.cu.

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

COMPARACIÓN DE TRES MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE ADN PARA DETECTAR CONTAMINACIÓN POR MICOPLASMAS EN CULTIVO DE CÉLULAS**Comparison of three methods of DNA extraction to detect contamination by mycoplasmas in cell culture**

Angélica García Arechavaleta,¹ Adrián Alfonso Echezabal,² Elva Carmona Toledo,³ Iván Manuel Sosa Gallo,⁴ Ananidia Rivero Duperey,⁵ Diana Bebelagua Cruz⁶ y Carmen Fernández Molina⁷

RESUMEN

Introducción: Los cultivos de células son dianas por excelencia para la contaminación por micoplasmas. Entre los métodos para la detección de estas contaminaciones se registran las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos.

Objetivo: Comparar tres métodos de extracción de ADN para detectar contaminación por micoplasmas en cultivo de células de la línea HEp-2.

Métodos: Se realizaron extracciones de ADN por los métodos: A “Estuche comercial QIAmp DNeasy Blood and Tissue”, B “Extracción de ADN utilizando el reactivo Chelex-100 al 10%” y C “Choque osmótico y térmico”. Al ADN obtenido se le determinó concentración y pureza por espectrofotometría; así como la presencia del ADN de micoplasma mediante la reacción en cadena de la polimerasa Clase *Mollicutes* cualitativa y su límite de detección según el método de extracción de ADN utilizado.

Resultados: Los valores de concentración del ADN por los métodos A, B y C fueron 0,128 µg/µL, 0,116 µg/µL y 0,125 µg/µL, respectivamente; mientras que por la reacción en cadena de la polimerasa Clase *Mollicutes* se obtuvieron fragmentos de 281 pares de bases coincidiendo con el control positivo de *Mycoplasma genitalium* y el menor límite de detección (1 pg/µL) se obtuvo por el método A.

Conclusiones: El método A tuvo mejores resultados, aunque teniendo en cuenta el costo y la disponibilidad del estuche comercial, podemos tomar como alternativa los métodos B y C, ya que las diferencias entre estos no fueron significativas.

Palabras clave: Micoplasma; cultivo de células; extracción de ADN; PCR.

ABSTRACT

Introduction: Cell cultures are targets for mycoplasma contamination. Methods for the detection of these contaminations include nucleic acid amplification techniques.

Objective: To compare three methods of DNA extraction to detect contamination by mycoplasmas in HEp-2 cell culture.

Methods: DNA extractions were performed by the methods: A “Qiagen DNeasy Blood and Tissue” commercial kit, B “DNA extraction using the 10% Chelex-100 reagent” and C “Osmotic and thermal shock”. Concentration and purity of the obtained DNA was determined by spectrophotometry as well as the presence of DNA of mycoplasma through the qualitative polymerase chain reaction which is specific for *Mollicutes* class, as well as the limit of detection according to the method for DNA extraction was used.

Results: The values of DNA concentration obtained by methods A, B and C were 0.128 µg/µL, 0.116 µg/µL and 0.125 µg/µL, respectively. Through the qualitative polymerase chain reaction for *Mollicutes* Class, fragments of 281 base pairs were obtained for the three methods (A,B,C), coinciding with the positive control of *Mycoplasma genitalium*; whereas the lowest detection limit (1 pg / µL) was obtained by method A. The method A had better results, although taking into account the cost and availability of the commercial case, we can take alternatively the methods B and C, since the differences between these were not significant.

Keywords: Mycoplasma; cell culture; DNA extraction; PCR.

¹ Máster en Ciencias en Virología.

² Técnico en Química Industrial.

³ Licenciada en Biología, Investigadora Auxiliar.

⁴ Licenciado en Química.

⁵ Licenciada en Bioquímica.

⁶ Técnico en Química Industrial.

⁷ Doctora en Ciencias de la Salud, Investigador Titular.

INTRODUCCIÓN

Los micoplasmas o *mollicutes* son los microorganismos más pequeños y simples con capacidad de replicación autónoma, clasificados como bacterias carentes de pared celular, característica distintiva que les permite agruparlos en la clase *Mollicutes*. Estos microorganismos están diseminados ampliamente en la naturaleza como parásitos comensales o patógenos en humanos y otros mamíferos, así como en reptiles, peces, artrópodos y plantas.

En los cultivos de células, los micoplasmas se reportan como contaminantes por excelencia, debido a los mecanismos de adhesión sobre las células hospederas para asimilar nutrientes vitales y factores de crecimiento; entre ellos, precursores de ácidos nucleicos y colesterol que no pueden ser sintetizados por este microorganismo debido a su reducido genoma que oscila entre 577 y 2220 kpb.¹⁻⁵

Varios son los métodos publicados en la literatura para la detección de contaminaciones por micoplasma en cultivos de células.⁶ Sin embargo, en la Farmacopea Europea en la edición 7^{ma} en el acápite de *Mycoplasmas* 2.6.7, solo se refiere al método de cultivo con diferentes medios y a las técnicas de amplificación del ácido nucleico (NAAT, por sus siglas en inglés), una vez que estas últimas estén validadas.⁷

Una de las proyecciones del Laboratorio de Biología Molecular del Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CECMED) es implementar la detección de contaminaciones por micoplasma en cultivo de células mediante las NAAT. El objetivo de este trabajo es comparar tres métodos de extracción de ADN a partir de un cultivo de células contaminado con micoplasmas y seleccionar el que aporte mejores resultados para ser detectado por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) a punto final.

MÉTODOS

Muestra

Cultivo de células de la línea HEp-2 en medio MEM-positiva a contaminación con micoplasmas.

Procesamiento de la muestra para la extracción de ADN

Se partió de tres microtubos con un mL cada uno de cultivo de células de la línea HEp-2 positiva a contaminación por micoplasmas, los cuales se centrifugaron a 12 000 rpm durante 15 min. Se eliminó el sobrenadante y se añadió a cada microtubo 250 μ L de PBS 1X (NaCl 0,8 %, KCl 0,02 %, KH_2PO_4 0,02 %, Na_2HPO_4 0,12 %, pH 7,4), se homogenizó por vortex y el contenido de los tres microtubos se transfirió a

uno limpio. Posteriormente, se adicionó 800 μ L de PBS 1X, se homogenizó por vortex y se distribuyeron 500 μ L en tres microtubos de 1,5 mL, se centrifugaron a 12 000 rpm por 15 min, se eliminó el sobrenadante y se adicionó a cada uno 200 μ L de PBS 1X.

Extracción de ADN

A partir de los tres microtubos con 200 μ L de la muestra procesada se realizaron los siguientes métodos de extracción de ADN:

Método A

La extracción de ADN mediante el estuche comercial QIAamp DNeasy Blood and Tissue (Qiagen, Alemania) se basa en la adsorción del ADN a una columna de sílice en presencia de determinadas sales y un pH en particular. Los contaminantes celulares son removidos por pasos de lavado y el ADN es eluido en un tampón de elución de baja salinidad. A partir de 200 μ L de la muestra procesada se realizó el protocolo según describe el fabricante, donde se utiliza un sistema de purificación mediante microcolumnas, proteinasa K, etanol y lavados con diferentes tampones.⁸ La muestra obtenida se conservó entre 4 y 8 °C hasta su utilización.

Método B

La extracción de ADN utilizando el reactivo Chelex-100 se basa en el uso de una resina quelante de iones metálicos polivalentes, que actúan como catalizadores en la ruptura del ADN a altas temperaturas. El Chelex-100 funciona removiendo cualquier catión presente en una solución, atrayéndolos y pegándolos a la superficie de los gránulos.⁹ Se adicionaron 200 μ L de muestra procesada a 600 μ L de Chelex-100 (Sigma, EE.UU.) al 10% en tampón Tris-EDTA; se coloca en un bloque térmico a 100 °C durante 15 min, se deja enfriar a temperatura ambiente 1 min y se homogenizó en vortex durante 1 min, a continuación se centrifugó a 12 000 rpm durante 5 min y el sobrenadante se transfirió, con cuidado de no tomar resina quelante, a un microtubo estéril de 1,5 mL.¹⁰ La muestra obtenida se conservó entre 4 y 8 °C hasta su utilización.

Método C

La extracción de ADN por choque osmótico y térmico se basa en la utilización de métodos no mecánicos para producir la ruptura celular permitiendo por tanto la accesibilidad al material genético. Se centrifugó 200 μ L de la muestra procesada a 12 000 rpm durante 15 min, se eliminó el sobrenadante, el pellet se resuspendió en 200 μ L de agua libre de nucleasas, se homogenizó por vortex y se calentó a 100 °C durante 10 min, luego se colocó en hielo por 15 min

y se centrifugó a 700rpm por 5 seg.¹¹ La muestra obtenida se conservó entre 4 y 8 °C hasta su utilización.

Determinación de concentración y pureza del ADN

A las muestras de ADN obtenidas se les determinó la concentración y la pureza mediante el método de espectrofotometría.¹²Brevemente, a cada una de las muestras de ADN se realizaron tres diluciones de 1:100 y a cada dilución se realizaron cinco lecturas, 15 determinaciones en total, en el espectrofotómetro (Shimadzu 1800, Japón) a longitudes de onda de 260 y 280 nm. Los valores de densidades ópticas obtenidas se utilizaron para calcular la concentración y la pureza del ADN mediante las siguientes fórmulas:

Concentración de ADN $\mu\text{g/mL}$ = Lectura a 260 nm x Factor de dilución de la muestra de ADN x 50 $\mu\text{g/mL}$.

Pureza de ADN = Lectura a 260 nm / Lectura a 280 nm.

Análisis estadístico

El programa MiniTab versión 17 se utilizó para el análisis de los datos. Se les realizó el análisis de varianza a las 15 determinaciones de concentración y pureza de cada uno de los métodos de extracción de ADN del cultivo de células de la línea Hep-2.

Detección del ADN de micoplasmas por la PCR-Clase *Mollicutes*:

La detección del ADN de micoplasma se realizó mediante la PCR-Clase *Mollicutes* a punto final, donde se utilizó el juego de cebadores GPO-3 (GGG AGC AAA CAG GAT TAG ATA CCCT) y MGSO (TGC ACC ATC TGT CAC TCT GTT AAC CTC) para amplificar un fragmento de 281 pares de base (pb) del gen del ARNr 16S descritos por van Kuppeveldy otros.¹³La mezcla de reacción contenía solución tampón de PCR 1X (Green Go Taq Flexi Buffer, Promega, EE. UU.), MgCl_2 1,5 mM (Promega, EE. UU.), dNTP200 μM (PCR Nucleotide Mix, Promega, EE. UU.), cebadores GPO3/MGSO 0,5 μM (CIGB 15-170/15-171), Go Taq-polimerasa 1,25 U (GoTaq DNA polymerase, Promega, EE. UU.), muestra de ADN 5 μL y agua libre de nucleasas (Promega, EE. UU.) hasta completar un volumen final de 25 μL .

La amplificación se realizó en un termociclador ³Prime®, (Reino Unido) con el siguiente programa: un ciclo a 94°C por 4 min, 35 ciclos a 94 °C por 1 min, 55 °C por 1 min y 72 °C por 2 min, un ciclo de extensión final a 72 °C por 8 min. En cada uno de los ensayos se utilizó como control positivo una muestra de ADN de *Mycoplasma genitalium* y como control negativo se utilizó agua libre de nucleasas (Promega, EE. UU.).

Análisis de los productos amplificados

Los productos de la PCR se analizaron por electroforesis submarina utilizando gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio al 0,5 $\mu\text{g/mL}$. La corrida de la electroforesis se realizó a 110 V por 40 min. Se utilizó un patrón de peso molecular de 100 pb (Promega, EE. UU.). La visualización de los resultados se realizó mediante un transiluminador de luz ultravioleta (Cleaver Scientific Ltd., Reino Unido).

Sensibilidad del método de extracción de ADN

De las muestras de ADN obtenidas por cada método de extracción se realizaron diluciones, para una concentración final de 10 ng/ μL y a partir de ella, diluciones seriadas en base 10 hasta 100 fg/ μL . Posteriormente, a cada dilución se le realizó la PCR-Clase *Mollicutes* descrita anteriormente y acorde al límite de detección de ADN amplificado por la PCR se determinó la sensibilidad de cada método de extracción de ADN.

RESULTADOS

Concentración y pureza del ADN

Se muestran los resultados de la comparación de los tres métodos de extracción de ADN a partir del cultivo de células de la línea HEP-2 (Tabla). Para el Método A se obtuvo una concentración de 0,128 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ y una pureza de 1,335; para el Método B la concentración fue 0,116 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ y la pureza 1,399; mientras que para el Método C la concentración fue 0,125 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ y la pureza 1,261. Mediante el análisis de varianza de las 15 determinaciones de concentración y pureza de cada uno de los métodos de extracción de ADN del cultivo de células de la línea HEP-2, se demostró que entre los valores medios de los datos de concentración y pureza de los tres métodos de extracción de ADN no existen diferencias estadísticamente significativas.

Tabla. Comparación de los promedios de concentraciones y purezas del ADN obtenido por los tres métodos de extracción a partir del cultivo de células HEP-2.

Método de extracción de ADN en muestras de cultivo de células HEP-2	Promedio de concentración ADN ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$)	Promedio de pureza
Método A	0,128	1,335
Método B	0,116	1,399
Método C	0,125	1,261

Detección del ADN de micoplasmas por la PCR-Clase *Mollicutes*

Los resultados demostraron amplificación de fragmentos de ADN por los tres métodos de extracción utilizados en el

estudio (Fig.1). Los productos de amplificación se visualizaron mediante bandas nítidas e intensas. Se observó en las líneas 4, 5 y 6 del gel de electroforesis una banda que coincidió con la banda de 281 pb de ADN de *Mycoplasma genitalium* utilizado como control positivo en el ensayo y no se observaron bandas de amplificación inespecífica o degradación de ADN. No se detectó contaminación de las reacciones de la PCR, pues no se observó la presencia de bandas en el control negativo del ensayo.

Sensibilidad del método de extracción de ADN

Se muestran los resultados del ADN de micoplasmas amplificado por la PCR-Clase *Mollicutes* a partir de las diluciones realizadas al material genético obtenido en cada método de extracción de ADN (Fig. 2). El límite de detección de ADN fue mayor al utilizar el Método A (línea 2-7) ya que se detectó 1 pg/μL, mientras que los Métodos B (línea 8-13) y C (línea 14-19) mostraron el mismo límite de detección de 10 pg/μL.

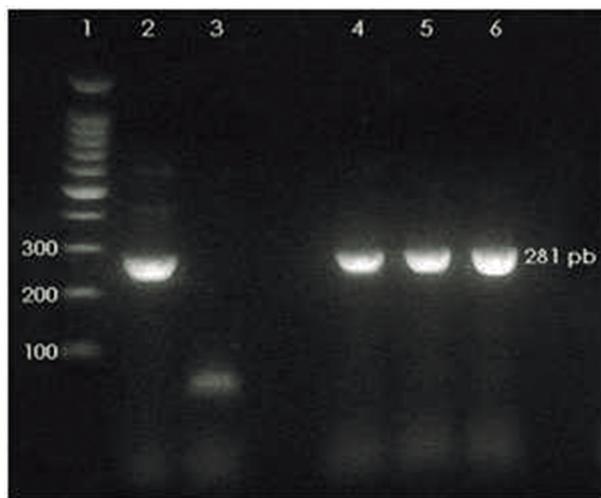


Fig. 1. Electroforesis en gel de agarosa al 2 % del ADN amplificado por la PCR-Clase *Mollicutes*. 1. Patrón de Peso Molecular de 100 pb (Promega, EE.UU); 2. Control positivo (ADN de *M. genitalium*), 3. Control negativo (agua libre de nucleasas), 4. ADN obtenido por el Método de extracción A; 5. ADN obtenido por el Método de extracción B y 6. ADN obtenido por Método de extracción C.

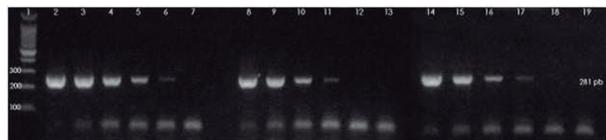


Fig. 2. Electroforesis en gel de agarosa al 2 % de los productos obtenidos mediante las PCR-Clase *Mollicutes* a partir de diluciones del ADN obtenido por los tres métodos de extracción de estudiados. 1. Patrón de Peso Molecular de 100 pb (Promega, EE. UU); Método A del 2 al 7; Método B del 8 al 13 y Método C del 14 al 19. Las diluciones del ADN por cada método corresponden a 10 ng/μL*, 1 ng/μL, 100 pg/μL, 10 pg/μL**, 1 pg/μL y 100 fg/μL***.

* nanogramo/microlitro; ** picogramo/microlitro y ***femtogramo/microlitro.

DISCUSIÓN

La extracción de ADN constituye el paso inicial para la aplicación de muchas técnicas moleculares y frecuentemente existen problemas con el rendimiento de los métodos por la calidad del ADN extraído, debido a la presencia de contaminantes e inhibidores. Por otra parte, es necesario tener en cuenta la complejidad de los métodos, el costo y el tiempo que se requiere para la realización de los disímiles protocolos publicados en la literatura.

En los métodos A, B y C de extracción de ADN empleados se mostraron diferentes valores de purezas del ADN como se muestra en la tabla 1. La determinación de la pureza del ADN mediante la absorción ultravioleta, según la relación entre la absorbancia a 260 y 280 nm, se obtienen valores menores que 1,8; lo que sugiere que puede existir una contaminación por proteínas celulares.¹⁴ Sin embargo, la misma no impidió la amplificación de fragmentos de ADN de micoplasmas por la PCR-Clase *Mollicutes* como se muestra en la Fig.1. Estos resultados coinciden con la literatura, la cual describe que no es necesario la obtención de un ADN puro, es decir expuesto o libre de materiales celulares para que pueda ser aplicado en técnicas de PCR.¹⁵⁻¹⁷

El juego de cebadores GPO-3 y MGSO para amplificar un fragmento del gen del ARNr 16S de *Mollicutes*, descrito por *van Kuppeveld* y otros permite la detección del ADN de varias especies de micoplasmas.¹³ El uso de cebadores específicos para una región de interés asegura en gran medida la efectividad de la PCR, incluso cuando el ADN esté degradado y no se afecte la región de interés a amplificar.¹⁸ En nuestro estudio, la utilización de estos cebadores en la PCR-Clase *Mollicutes* determinó la presencia de ADN de micoplasmas por los tres métodos de extracción de ADN a partir de cultivo de células de la línea HEp-2 (Fig.1).

Los resultados de la amplificación del ADN por la PCR-Clase *Mollicutes* sugieren que la calidad del material genético varía según el método de extracción utilizado. En este trabajo el Método A muestra mayor calidad del ADN obtenido al amplificar por la PCR-Clase *Mollicutes* concentraciones mínimas de hasta 1 pg/μL de ADN, mientras que por los métodos B y C se amplificaron concentraciones de 10 pg/μL de ADN (Fig. 2). Estos resultados pudieran estar relacionados con las diferencias en los principios de extracción de cada método.

El Método A (estuche comercial *DNeasy Blood and Tissue Kit* de Qiagen, Alemania), además de la extracción de ADN, garantiza la pureza del mismo debido a la adsorción del ADN a una columna de sílice y sucesivos pasos de lavado que eliminan los contaminantes celulares.⁸ El empleo de este estuche puede encarecer el diagnóstico de rutina del laboratorio, pero a su vez tiene como ventaja que es un procedimiento simple y más rápido que la extracción orgánica y además es compatible con la automatización en caso de laboratorios donde se procesan gran cantidad de muestras.¹⁴

El Método B (Chelex-100) tiene como ventaja que no se necesita de gran manipulación, es sencillo, rápido y requiere pocos reactivos adicionales. Se debe tener en cuenta el costo del reactivo Chelex-100, así como los cuidados y el tiempo para su preparación.

El Método C (choque osmótico y térmico) es ampliamente utilizado en ensayos de PCR para el diagnóstico de micoplasma en diferentes tipos de muestras.^{15, 19-20} Esto se debe a que los micoplasma al carecer de pared celular son susceptibles a la lisis por temperaturas elevadas. Además, es importante destacar que este método es sencillo, rápido, menos costoso y no se requiere el uso de reactivos que complejicen el trabajo.¹⁵

Como resultado de este trabajo podemos concluir que el Método A es el más adecuado para realizar la extracción de ADN de micoplasma a partir de muestras de cultivo de células; pero teniendo en cuenta el costo y la disponibilidad del estuche comercial, podemos tomar como alternativa el empleo de los Métodos B y C, ya que las diferencias entre estos no fueron significativas.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Lic. *Brian Arturo Mondeja Rodríguez*, del “Laboratorio Nacional de Investigaciones y Diagnóstico sobre Micoplasmas” del Instituto “Pedro Kourí”, la donación de reactivos para Biología Molecular y al Lic. *Luis Morier Díaz*, del “Laboratorio de Cultivo de Células” del Instituto “Pedro Kourí”, por la donación de muestras de cultivo de células positivas a contaminación por micoplasmas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Razin S. Molecular biology and genetics of Mycoplasmas (*Mollicutes*). *Microbiol Rev*. 1985;49(4):419-55.
- Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Micoplasmas y bacterias con pared celular defectuosa. En: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, editores. *Microbiología Médica*. 16 ed. México, D. F.: Manual Modern; 2007. p. 369-73.
- Garrity GM, Lilburn TG, Cole JR, Harrison SH, Euzéby J, Tindall BJ. The Bacteria: Phylum Firmicutes, Class Mollicutes. *Taxonomic outline Bacteria Archaea*. 2007;8:317-32. Access: 2017 May 4. Available at: <http://www.taxonomicoutline.org/>.
- Rottem S, Nechama S, Kosower NS, Kornspan JD. Contamination of tissue cultures by mycoplasmas. *Biomed Tissue Cult InTech*. 2012;3:1-24.
- Chernov VM, Chernova OA, Sanchez-Vega JT, Kolpakov AI, Ilinskaya ON. Mycoplasma contamination of cell cultures: vesicular traffic in bacteria and control over infectious agents. *Acta Naturae*. 2014;6(3):41-51.
- Polio laboratory manual: Cell culture techniques. 4th ed. Geneva: World Health Organization (WHO); 2004. Access: 2017 Feb 10. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68762/1/WHO_IVB_04.10.pdf.
- Mycoplasmas: Section 2.6.7. 7th ed. European Pharmacopoeia: 156-61.
- DNeasy Blood & Tissue Handbook. Hilden: Qiagen; 2006. Access: 2017 Mar 15. Available at: http://diagnostics1.com/MANUAL/General_Qiagen.pdf.
- Walsh PS, Metzger DA and Higuchi R. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*. 1991;10(4):506-513.
- De Armas Y, Capó V, López LX, Mederos L, Díaz R. Comparación de tres métodos de extracción de ADN de tejidos embebidos en parafina. *Biotechnol Aplicada*. 2011;28:40-43.
- Fernández C, Chávez Y. Aplicación de la Reacción en Cadena de la Polimerasa para la detección de micoplasmas en cultivos celulares. *Rev Salud Anim*. 1999;18(1):31-4.
- Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Gel Electrophoresis of DNA and Pulsed-Field Agarose. In: *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*. 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2000.
- Van Kuppeveld FJ, Van der Logt JT, Angulo AF, Van Zoest MJ, Quint WG, Niesters HG, et al. Genus- and species-specific identification of mycoplasmas by 16S rRNA amplification. *Appl Environ Microbiol*. 1992;58:2606-15.
- Dhalival A. DNA Extraction and Purification. *Mat Meth*. 2013;3:191. Access: 2017 Feb 23. Available at: <http://www.labome.es/method/DNA-Extraction-and-Purification.html>. doi:10.13070/mm.es.
- Hernández Y, Lobo E, Martínez S, Zamora L. Evaluación de diferentes métodos de extracción de ADN de micoplasmas para su empleo en el diagnóstico por PCR. *Rev Salud Anim*. 2009;31(2):108-4.
- Nissen E, Vollenbroich D, Pauli G. Comparison of PCR detection methods for Mycoplasma in cell culture. *Vitro Cell Dev Biol Anim*. 1998;32:463-464.
- Uphoff C, Drexler H. Detection of Mycoplasma contaminations in cell cultures by PCR analysis. *Human Cell*. 1999;12(4):229-236.
- Agüero J. Estudios preliminares para la amplificación de un PCR-Anidado a la detección de *Mycoplasma gallisepticum* (tesis). San José de las Lajas: Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria; 2002.
- Netto C, Soccol VT, Sepulveda LM, Timenetsky J. Experimental infection of BHK21 and Vero cell lines with different Mycoplasma spp. *Braz J Microbiol*. 2015;45(4):1513-9.
- Mondeja-Rodríguez BA, Jensen JS, Rodríguez-Preval NM, Capote-Tabares M, Rodríguez-Gonzalez I, et al. Detección de *Mycoplasma genitalium* mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa en muestras urogenitales de individuos cubanos sexualmente activos. *VacciMonitor*. 2014;23(1):17-23.

Recibido: 12 de mayo de 2017.

Aceptado: 30 de mayo de 2017.

Carmen Fernández Molina. Laboratorio de Control. Centro para el Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médico (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: carmen.fdez@cecmecmed.cu

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
**DISEÑO DE UN CURSO VIRTUAL PARA EL ESTUDIO DEL GESTOR
 DE BASES DE DATOS ACCESS**

Design of a virtual course for the study of ACCESS database manager

Carmen Luisa Portuondo Sánchez¹ y Madelayne Muñoz Morejón²

RESUMEN

Introducción: El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, es una entidad perteneciente al Ministerio de Salud Pública y la Autoridad Reguladora de Medicamentos de la República de Cuba encargada de promover y proteger la salud pública a través de un sistema regulador. Actualmente existen necesidades de informatización para adquirir competencias en el manejo del gestor de bases de datos ACCESS.

Objetivo: Diseñar un curso virtual de ACCESS que solucione problemas en el puesto de trabajo con profesores del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

Métodos: Se revisaron los tutoriales de la herramienta y se prepararon las clases para ubicarlas en el aula virtual. Se organizaron los foros de discusión y la evaluación del curso.

Resultados: Se encuentra disponible en el aula virtual de la institución citada un curso de ACCESS con recursos reutilizables y se obtienen bases de datos que tributan a necesidades de los estudiantes. La institución ahorra recursos financieros en moneda nacional al asumir la ejecución del curso.

Conclusiones: El curso disponible *on line* puede ser replicado en cualquier grupo de personas que lo soliciten dentro y fuera del CECMED y tiene impacto en los especialistas para solucionar problemas prácticos identificados en el puesto de trabajo.

Palabras clave: Tecnologías de la información y las comunicaciones; curso virtual; Moodle; entrenamientos de aprendizaje en red.

ABSTRACT

Introduction: The Center for State Control of Drugs and Medical Devices (CECMED, by its Spanish acronym), the Cuban National Regulatory Authority is an entity of the Ministry of Public Health that is in charge of promoting and protecting health through a regulatory system. Currently there are computerization needs to acquire competencies in the management of the ACCESS database manager. This course is provided by DESOFT and is not free.

Objective: To design an ACCESS virtual course to solve problems in the workplace with CECMED teachers.

Methods: The tutorials of the tool are reviewed and the classes are prepared to locate them in the virtual classroom. Discussion forums and course evaluation are prepared.

Results: An ACCESS course with reusable resources is available in the virtual classroom of CECMED and databases are obtained that pay attention to the needs of the students.

The institution saves financial resources in national currency upon assuming the execution of the course.

Conclusions: The course available online can be replicated in any group of people who request it inside and outside the CECMED and has an impact on specialists to solve practical problems identified in the workplace.

Keywords: Information and communication technologies; virtual course; Moodle; networked learning training.

¹Máster en Economía de la salud, Profesor Auxiliar.

²Máster en Nuevas Tecnologías para la Educación, Asistente. Escuela Nacional de Salud Pública.

INTRODUCCIÓN

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, (CECMED) es una entidad perteneciente al Ministerio de Salud Pública y es la Autoridad Reguladora de Medicamentos de la República de Cuba y está encargado de promover y proteger la salud pública a través de un sistema regulador capaz de garantizar el acceso oportuno al mercado de productos con calidad, seguridad, eficacia e información veraz para su uso racional. Desarrolla las funciones básicas de control de acceso a laboratorios, registro de medicamentos y diagnosticadores, ensayos clínicos, equipos médicos, vigilancia poscomercialización, inspecciones de buenas prácticas, liberación de lotes y otorgamiento de licencias a establecimientos. Como autoridad reguladora debe cumplir con los estándares internacionales establecidos por la OPS, OMS. El CECMED cuenta con un sistema de calidad certificado que tiene identificado los procesos y los flujos de trabajo de los mismos.¹

En la búsqueda por utilizar eficientemente las tecnologías de la información y las comunicaciones (TIC) para el desarrollo, es importante tener presente que esas tecnologías son una herramienta y no un fin. Desde este punto de vista, surge naturalmente la pregunta: ¿deben ser las TIC la esencia de un enfoque sectorial para el desarrollo de las sociedades de la información o son los diferentes aspectos del desarrollo los que deben ocupar un lugar fundamental en esta revolución tecnológica?²

Estas herramientas ocupan un lugar central en la sociedad de finales del siglo xx, con una importancia creciente. El concepto de TIC surge como convergencia tecnológica del desarrollo de la electrónica, el *software* y las infraestructuras de telecomunicaciones. La asociación de estas tres tecnologías da lugar a una concepción del proceso de la información, en el que las comunicaciones abren nuevos horizontes y paradigmas.³ La aplicación de ellas en el sector de la salud aumenta exponencialmente en el desempeño de los especialistas de todas las esferas de esta rama.

Las nuevas tecnologías de la Informática y las comunicaciones han impactado en todas las áreas de la vida del ser humano y con especial énfasis en el sector de salud pública.⁴ La incorporación de las tecnologías de la información y las comunicaciones forma parte de la estrategia de formación de los recursos humanos que laboran en el CECMED.⁵

La necesidad de desarrollar aplicaciones informáticas que faciliten la realización de tareas a los usuarios, se ha convertido en un factor determinante para las instituciones. La Sección de Gestión del Conocimiento del CECMED identificó la necesidad de adquirir competencias en el manejo del gestor de bases de datos ACCESS.⁶

El curso sobre ACCESS se puede recibir a través de contratos con la empresa cubana de soluciones informáticas DESOFT, con más de 15 años de experiencia en el sector de tecnologías, ofrece líneas de servicios que incluyen el

desarrollo, despliegue y soporte de soluciones informáticas de administración empresarial para la gestión de recursos humanos, contabilidad y finanzas, recursos energéticos, inteligencia de negocios, entre otros.⁷

Este curso que ofrece DESOFT no es gratuito por lo que la institución incurriría en gastos para lograr esta capacitación. Se propone a la Sección de Infocomunicaciones del CECMED diseñar un curso virtual de ACCESS que solucione problemas en el puesto de trabajo con profesores de la misma institución y no incurrir en gastos, propuesta que es el objetivo de este trabajo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de las tecnologías y herramientas para el desarrollo de plataformas de aprendizaje a distancia y se seleccionó Moodle⁸ para crear el aula virtual. Se descarga la versión 2.6 y se preparan los servidores para ello. Se crearon los usuarios con funciones de administración para poder gestionar los contenidos. Se revisaron los temas actuales del gestor de bases de datos Access y se prepararon los materiales para las clases y para el aula.

El curso se dividió en cuatro temas que abarcaron fundamentos de base de datos, generalidades y barra de herramientas, área de trabajo, diseño de tablas, formularios, informes, consultas (selección, parámetros, cálculos) y relaciones. Además se trabajó con una base de datos de ejemplo clásica para aprender.⁹

Este curso es semipresencial y está acreditado por la Escuela Nacional de Salud Pública de Cuba (ENSAP).¹⁰ Las evaluaciones se realizaron a través de un seminario integrador en el aula por equipos.

RESULTADOS

Se encuentra disponible en el aula virtual del CECMED un curso de ACCESS con recursos reutilizables. Los estudiantes realizaron las tareas basándose en la solución de problemas reales de sus puestos de trabajo, por lo que se resolvieron las necesidades del banco de problemas identificados en la institución.

Los estudiantes del equipo del laboratorio de metrología, crearon la base de datos para organizar de los reactivos disponibles con las técnicas donde se utilizan. El grupo de ingenieros diseñó la base de datos para registrar, contabilizar y consultar los mantenimientos preventivos de equipos del laboratorio, información de las piezas de repuesto, fabricantes, frecuencia de calibración mantenimientos, código de los equipos, locales en que se encuentran y como salida se creó un modelo de ficha técnica con los datos mencionados o con los datos seleccionados según sea necesario.

Otras dos bases de datos se crearon, una en el área de importaciones para realizar sus solicitudes y otra en el laboratorio de cultivo de células para contabilizar las técnicas de ensayo y la compra de reactivos.

El curso tuvo una promoción de 78 %, debido al abandono del mismo por problemas de trabajo que implicaban la no permanencia en el aula y el no cumplimiento de las tareas.

La tabla muestra los resultados obtenidos con la encuesta realizada a los alumnos a los alumnos donde debían referir los aspectos positivos, negativos e interesantes (PNI) del curso.

Tabla. Encuesta PNI aplicada a los alumnos al finalizar el curso

Positivo	Negativo	Interesante
Profesores con la preparación adecuada	Poco tiempo presencial	Interactuar con las bases de datos
Adquisición de competencias en el manejo del gestor de base de datos ACCESS	Falta de medios de cómputo para hacer las prácticas	Mejora los resultados en el trabajo
Interacción con los profesores en tiempo real y virtual	-	Aplicable en el trabajo diario

Al ser la modalidad semipresencial, una parte del curso transcurría en el aula tradicional de la institución y la otra en el aula virtual. El aula tradicional no cuenta con equipamiento informático para practicar simultáneamente con la impartición de los conocimientos.

DISCUSIÓN

El curso diseñado parte de la necesidad del CECMED de capacitar a sus especialistas en este gestor de base de datos. Al estar en el aula virtual del CECMED, puede ser utilizado el recurso por cualquier institución previa coordinación con el área de Gestión del Conocimiento del CECMED.

Disponer de este curso por parte de un centro implica garantizar el adiestramiento de sus trabajadores sin necesidad de incurrir en gastos por el pago del mismo. Estas alternativas han sido llevadas a cabo por otras instituciones como Infomed que es el nodo central de la salud de Cuba, el cual imparte cursos gratis para capacitar a los trabajadores de la red de salud.¹¹

Por todo lo expuesto podemos concluir que el aula virtual del CECMED dispone de un curso del gestor de base de datos ACCESS *on line* que puede ser replicado en cualquier grupo de personas que lo soliciten dentro y fuera del CECMED y tiene un impacto en los especialistas para solucionar problemas prácticos identificados en el puesto de trabajo. Las necesidades de adquisición de competencias

fueron cubiertas por este curso impartido por profesores del CECMED a los especialistas de forma gratuita.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sitio del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Cuba. 2015. Acceso: 14 Nov 2016. Disponible en: <http://www.cecmec.cu/acerca-de/mision>.
2. ¿Desarrollo *de o con* las TIC? La Habana: Sociedad de la información + innovación + desarrollo (SOCINFO); 2012. Acceso: 22 Dic 2016. Disponible en: <http://www.cepal.org/cgi-bin/getprod.asp?xml=/socinfo/noticias/paginas/3/32523/P32523.xml&xsl=/socinfo/tpl/p18f-st.xsl&base=/socinfo/tpl/top-bottom.xsl>
3. Grupo de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones. Introducción a las telecomunicaciones. Concepto de tecnologías de la información y las comunicaciones. Madrid: Universidad Politécnica de Madrid (UPM); 2006. Acceso: 20 Dic 2016. Disponible en: <http://www.gtlic.ssr.upm.es/demo/curtic/1t1101.htm>
4. Rodríguez Díaz A, García González G, Barthelemy Aguiar K. Informatización en el Sistema Nacional de Salud. Enfoques hacia la dirección en salud. INFODIR. 2013;(16)- Acceso: 16 Nov 2016] Disponible en: <http://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/8>
5. Portuondo Sánchez C, Jiménez López G, Moro Sierra R. Uso de las tecnologías de la información y las comunicaciones en el desempeño de especialistas de la autoridad reguladora nacional. Anuario Científico CECMED. 2015; Año 13:22-6. Acceso: 15 Nov 2016. Disponible en: http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario_cientifico_2015_0.pdf
6. Sistema Gestor de Base de Datos. EcuRed, la Enciclopedia cubana. Acceso: 15 Mar 2016]. Disponible en: http://www.ecured.cu/Sistema_Gestor_de_Base_de_Datos
7. Empresa DESOFT. Sitio web de la empresa de soluciones informáticas. 2016 Acceso: 22 Mar 2017. Disponible en: <http://www.mincom.gob.cu/?q=node/374>
8. Almeida Hernández I, Suarez Torra A, Portuondo Sánchez C. Implementación de un centro virtual en el ámbito de la regulación de medicamentos. Anuario Científico CECMED. 2012. Año 10: 54-61. Acceso: 25 Mar 2015. Disponible en: <http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/Anuario%202012.pdf>
9. Manual de Microsoft Office Access 2007. Acceso: 10 Feb 2016. Disponible en: http://www.colmich.edu.mx/computo/files/access_2007.pdf
10. Escuela Nacional de Salud Pública de Cuba. Sitio web de la ENSAP. Acceso: 22 Mar 2017. Disponible en: <http://www.ensap.sld.cu/node>
11. Directorio de cursos. Sitio web de directorios de cursos con la información esencial de posgrado que se imparten dentro del Sistema Nacional de Salud en Cuba. INFOMED. Acceso: 20 Mar 2017. Disponible en: <http://directoriocursos.sld.cu/>

Recibido: 23 de febrero de 2017.

Aceptado: 26 de marzo de 2017.

Carmen Luisa Portuondo Sánchez. Sección de Infocomunicaciones. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: carmen@cecmec.cu

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

**ACCIONES DE PROMOCIÓN DEL SERVICIO DE INFORMACIÓN
SOBRE MEDICAMENTOS DE LA AUTORIDAD REGULADORA****Promotion actions of the Drug Information Service of the Regulatory Authority***Roselí Robaina González,¹ Adriana Mederos Gómez,²
Álida Hernández Mullings³ y Reynaldo Hevia Pumariega⁴***RESUMEN**

En el 2015 se creó el Servicio de Información de Medicamentos del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de Cuba, dirigido principalmente a la población. Durante el 2016 el mayor número de consultas a este servicio se realizó desde la provincia La Habana, pesar de esto, de los municipios San Miguel del Padrón, Boyeros, Cotorro, Arroyo Naranjo, Regla y La Habana Vieja se recepcionó un bajo número de consultas en relación con su población residente. Por lo anterior se decidió realizar acciones de promoción del Servicio en estos territorios, lo que constituye el objetivo de este trabajo. Se visitaron seis Farmacias Principales Municipales, se informó sobre las actividades del Servicio a 28 profesionales farmacéuticos y se entregaron 800 materiales de promoción a la población. Se recibieron 58 consultas que representaron el 34,0 % del total recibidas y se alcanzó el 70,7 % de incremento en el número de consultas en comparación con igual período del año anterior. Este incremento, propiciado por las acciones de divulgación realizadas, pudiera tomarse como un indicador de una mejor educación sanitaria de la población y con ello, un uso más racional de los medicamentos. El Servicio, por su parte, fortalece su actividad en el esfuerzo por brindar cada vez más información fidedigna sobre los medicamentos.

Palabras clave: Promoción; servicio de información; medicamentos.

INTRODUCCIÓN

Un Servicio de Información de Medicamentos (SIM) se puede definir como una actividad relacionada con el

ABSTRACT

In 2015, the Medicines Information Service of the Center for the State Control of Medicines, Equipment and Medical Devices (CECMED) of Cuba was created, aimed mainly at the population. During the year 2016, the largest number of consultations was made from the province of Havana; Despite this, the municipalities of San Miguel del Padrón, Boyeros, Cotorro, Arroyo Naranjo, Regla and Habana Vieja have received a small number of consultations in relation to their resident population, for which actions were carried out to promote the service for Increase the number of consultations from these municipalities. Six FPMs were visited, service activities were reported to 28 pharmaceutical professionals, 800 promotional materials were delivered to the population. Fifty-eight consultations were received, representing 34.0 % of the total received, and a 70.7 % increase in consultations compared to the same period of the previous year. This increase, facilitated by the actions of dissemination made, could be taken as an indicator of a better sanitary education of the population and with this, a more rational use of the medicines. The Service, for its part, strengthens its activity in the effort to provide more and more reliable information about medicines.

Keywords: Promotion; information service; medicines.

manejo, organización y dispensación de información de medicamentos, de forma objetiva y en tiempo útil, sustentada en fuentes científicas, actualizadas e independientes, con la finalidad de mejorar la terapéutica en interés del

¹Máster en Farmacoepidemiología.

²Máster en Toxicología Experimental.

³Especialista de I Grado en Pediatría, Máster en Toxicología Clínica.

⁴Especialista de I Grado en Medicina Interna, Máster en Toxicología Clínica.

paciente y la sociedad y contribuir a un uso racional de los medicamentos.¹⁻³

Los sitios de elección frecuentes para la instalación de un SIM son instituciones hospitalarias, docentes o autoridades sanitarias como ministerios de salud o agencias reguladoras de medicamentos, en estas últimas con el objetivo de apoyar el proceso de registro de medicamentos, programas nacionales de farmacovigilancia y asesoría para la toma de decisión en política sanitaria.²

Para el correcto uso del medicamento es importante que tanto los profesionales sanitarios como los pacientes dispongan de una información lo más completa y clara posible. Sin embargo, algunos autores plantean que los pacientes presentan en general carencia de información sobre los medicamentos que les son prescritos ya que en ocasiones recibe información incompleta y cargada de terminología propia del entorno médico que dificulta su comprensión.^{4,5}

Entre las intervenciones necesarias, definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para lograr el uso racional de medicamentos en los profesionales de la salud y la población en general, se encuentra la educación a los usuarios y la información fidedigna sobre los medicamentos. Para el paciente es importante estar informado sobre los diferentes tratamientos disponibles, su eficacia, los riesgos que implican –si los hay– y los efectos en su estilo de vida.⁶

En 2015, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) de Cuba, creó el Servicio de Información de Medicamentos dirigido principalmente a la población, con el objetivo de brindar información apropiada y oportuna que contribuya al uso racional y seguro de los medicamentos.⁷

Durante el 2016 el mayor número de consultas al Servicio de Información de Medicamentos del CECMED, se realizó desde la provincia La Habana, a pesar de esto, desde los municipios San Miguel del Padrón, Boyeros, Cotorro, Arroyo Naranjo, Regla y La Habana Vieja, se recibieron bajo número de consultas en relación con la población residente, que representó solo el 20,9% del total recibidas. Este bajo porcentaje pudiera estar relacionado con desconocimiento de la existencia del Servicio por la población de estos lugares. Esta situación motivó la ejecución de acciones de promoción del Servicio en estos territorios, que es el objetivo de este comentario.

ACCIONES DE PROMOCIÓN

Se visitaron las farmacias principales de los seis municipios (FPM) con bajo porcentaje de consultas y se intercambió información acerca de las actividades que realiza el SIM con 28 (100 %) profesionales farmacéuticos que laboran en estas farmacias. Además, se distribuyeron 800 materiales de promoción dirigido a la población, con los

horarios y vías de contacto, así como la información que se brinda según la competencia del Servicio (Fig.).

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

SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE MEDICAMENTOS

De Lunes a Viernes de 9.00 am a 4.30 pm .
Teléfonos: 7216-4136, 7216-4352, 7216-4372
Correo electrónico: vigilancia@cecmec.cu

INFORMACIÓN A BRINDAR

- Composición del producto
- Reacciones adversas
- Precauciones
- Contraindicaciones
- Interacciones
- Advertencia
- Uso en embarazo y lactancia

NO SE BRINDARA INFORMACIÓN SOBRE

- Diagnóstico y tratamiento
- Posología (dosis)
- Abastecimiento y existencias del producto
- Precio de productos
- Suplementos nutricionales
- Problemas de atención de los servicios farmacéuticos

Podrá notificar reacciones adversas y problemas de calidad de los medicamentos.

"LA INFORMACIÓN APROPIADA SOBRE SU MEDICAMENTO"

Fig. Material de promoción entregado a la población.

La FPM constituye la unidad rectora de la red de farmacias del territorio en el primer nivel de atención en salud y debe mantener las existencias de todos los medicamentos aprobados en el Cuadro Básico de Medicamentos (Listado de Medicamentos Esenciales); por esta razón a ellas acuden un mayor número de personas.⁸ El trabajo realizado en las FPM permitió divulgar las actividades que realiza el Servicio de Información sobre Medicamentos de la Autoridad Reguladora, a un grupo de personas con enfermedades que caracterizan la situación epidemiológica de estos municipios.

La información sobre las tareas del Servicio a la totalidad de los profesionales farmacéuticos que laboran en cada una de las FPM, permitió que un mayor número de profesionales conozcan la existencia de una nueva fuente de asesoramiento en temas relacionados con medicamentos y biológicos,⁷ lo que contribuye a alcanzar "Servicios Farmacéuticos para una Atención Primaria renovada",⁹ según establece la Organización Panamericana de la Salud en la Estrategia de Fortalecimiento de los Servicios Farmacéuticos basados en Atención Primaria de Salud.¹⁰

INCREMENTO EN EL NÚMERO DE CONSULTAS AL SERVICIO

De los municipios donde se realizaron las actividades de promoción se recibieron 58 consultas, lo cual representa el 34,0 % del total recibidas en el servicio y se alcanzó un

70,7 % de incremento de consultas en comparación a las recibidas en igual período de tiempo del año anterior. El aumento del número de consultas es un resultado favorable; sus efectos conllevan al conocimiento apropiado sobre los medicamentos por la población. La OMS establece que los pacientes deben recibir información acerca de los medicamentos que consumen; lo que es importante para mantener la adherencia al tratamiento indicado y obtener su máximo beneficio. Es preciso educar a la población para que las personas cuenten con las aptitudes y los conocimientos necesarios para tomar decisiones informadas sobre cómo utilizar los medicamentos (y cuándo no utilizarlos) y comprender su papel en la atención de salud, sus beneficios y riesgos potenciales.¹¹

Se puede concluir que las actividades de promoción sobre el Servicio de Información de Medicamentos de la Autoridad Reguladora conllevan a un incremento del número de consultas, desde los municipios relacionados, lo que contribuye al uso racional de medicamentos, fundamentalmente en el primer nivel de atención en salud. El Servicio, por su parte, fortalece su actividad en el esfuerzo por brindar cada vez más información fidedigna sobre los medicamentos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez ZR. Centro y Servicio de Información de Medicamentos: Organización, Funciones, Procedimientos e Indicadores. 2016. Acceso: 2 Feb 2016. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload%5CUpLoaded%5CPDF/EURacMed/TrabSalud/ReuTec/RTM_Mayo2012/Potencias_03-Servicio_Info_med_toxicos.pdf
2. Normas de procedimiento en información de medicamentos. España. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria;2016. Acceso: 15 Feb 2016. Disponible en: <http://www.sefh.es/normas/norma9.pdf>

3. Centros de Información de Medicamentos: una estrategia de apoyo al Uso Racional de Medicamentos. Washington, D.C.: Grupo de trabajo regional; 1995. Acceso: 22 Feb 2016.. Disponible en: <http://www.centralhomeopatica.com/cim.pdf>
4. García Tejera MA. Relación Médico-Paciente: Adherencia al Tratamiento en Enfermedades Crónicas. 2007. Acceso: 23 Feb 2016. Disponible en: http://www.fuedin.org/ArticulosDestacados/Sub_07/Art_04_07.htm
5. Guilera Sardá M, Badia Llach X, Gutiérrez Nicuesa L, Magaz Marqués S. Información de medicamentos de prescripción: encuesta a la población general española. Aten Primaria. 2005;36(2):93-9. Acceso: 23 Feb 2016. Disponible en: <http://biblioteca.universia.net/irARecurso.do?page=http%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fservlet%2Ffoaiart%3Fcodigo%3D1202279&id=1571779>
6. Declaración de principios sobre la información sobre medicamentos a los pacientes. Holanda:Federación farmacéutica internacional (FIP);200. Acceso: 22 Feb 2016. Disponible en: https://fip.org/www/uploads/database_file.php?id=297&table_id
7. Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos. Servicio de Información sobre Medicamentos. La Habana: CECMED; 2015. Acceso: 15 Feb de 2016.. Disponible en: http://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/unidad_info/servicio_de_informacion_telefonica.pdf
8. Programa Nacional de Medicamentos.La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014 [citado 2 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/programa_nacional_medicamentos_vi_version.pdf
9. Propuesta de Plan Básico de Educación Farmacéutica y Competencias del Farmacéutico para la práctica profesional. Washington D. C.: OPS; 2014. Acceso: 19 Abr2017. Disponible en: www.observatoriorh.org/sites/default/files/webfiles/fulltext/2014/ix_cpef/PlanBasico.pdf
10. Sistemas de salud basados en la Atención Primaria de Salud: Estrategias para el desarrollo de los equipos de APS.Washington, D. C.: OPS;2013. Acceso: 13 Abr 2017. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=389&Itemid=40976&lang=es
11. Como desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. Ginebra: OMS; 2002. Acceso: 9 May2017. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5410s/s5410s.pdf>

Recibido: 27 de abril de 2017.

Aceptado: 25 de mayo de 2017.

Roseli Robaina González. Servicio de Información sobre Medicamentos. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. E-mail: roseli@cecmecd.cu

ENSAYOS CLÍNICOS Y REGULACIÓN SANITARIA EN TERAPIA GÉNICA**Clinical trials and regulatory affairs on gene therapy***Javier Eduardo Vázquez-Romero¹***RESUMEN**

El propósito de este trabajo es examinar el estado actual de los ensayos clínicos relacionados con la terapia génica, y la actividad desarrollada por las entidades que regulan los procedimientos y productos derivados de la aplicación de esta tecnología de avanzada. Se realizó una revisión documental, impresa y en línea, de actualidad acerca de los temas abordados en esta revisión. En particular, se accedió a la base de datos Pubmed. En el 2016 cursaron en el mundo 2 404 ensayos clínicos, de ellos, el 58 % concierne a los ensayos fase I, el 17 % a la fase II, el 4 % a la fase III y el 0,1 % a la fase IV. Entre estos destacan los ensayos referidos al tratamiento de diferentes neoplasias, enfermedades monogénicas, infecciosas y cardiovasculares. El auge de la terapia génica en los últimos años supone un desarrollo paralelo de la regulación sanitaria, así, la agencia reguladora de los Estados Unidos de América emitió entre 1998 y 2016, 28 guías; la Europea de Medicamentos ocho guías, todas referidas a productos, procedimientos, riesgo ambiental y protocolos de seguimiento a pacientes. Los resultados de los ensayos clínicos actuales demuestra las potencialidades de la terapia génica en enfermedades que son primeras causa de muerte en el mundo, lo que constituye un gran reto para los investigadores, la industria y las autoridades reguladoras de medicamentos.

Palabras clave: Terapia génica; ensayos clínicos; regulación sanitaria; normas; FDA.

ABSTRACT

The purpose of this paper is to evaluate the state of the art in clinical trials related to gene therapy, as well as the activity of National Regulatory Authorities connected to that recent technology. A documentary analysis (on-line and printed) were done, with emphasis in PubMed Data Base. In the year 2016, 2 404 clinical trials were cured, 58% of them in Phase I, 17 % in Phase II, 4 % in Phase III and 0,1 % in Phase IV; covering tumors, monogenics diseases as well as infections and cardiovascular illnesses. The boom of gene therapy in recent years imply a parallel development on sanitary regulation, them, between 1998 and 2016, the US-FDA release 28 guidelines; while EMA published 8; all of them related to products, procedures, environmental risk and other protocols. Results of clinical trials shows the potentiality of gene therapy in world high mortality diseases, brings a significant challenge to researcher, industry and regulatory authorities.

Key words: Gene therapy; clinical trials; sanitary regulation; guidelines; FDA.

INTRODUCCIÓN

Los avances en nuestra comprensión acerca del origen de diversas enfermedades, la secuenciación del genoma y la caracterización molecular de los pacientes, han transformado nuestra capacidad de identificar y tratar diversas enfermedades. Así, la realidad de la denominada medicina “P4” (predictiva, preventiva, personalizada y participativa) ha entrado en una nueva fase.¹ Dentro de esta, la terapia génica (TG), la terapia celular y otras opciones

de la medicina regenerativa ocupan espacios que hasta hace relativamente poco tiempo permanecían vacantes, o estaban inadecuadamente atendidos.

Un ejemplo de esto último lo constituyen las enfermedades desde origen genético, aquellas cuya génesis se fundamenta en la presencia de uno o varios genes afectados (o disfuncionales) en las personas que las padecen.

Por esta razón, las terapias eficaces contra estos problemas deben estar precedidas por la identificación inequívoca del gen (o genes) dañado(s), lo que es seguido por una

¹Máster en Dirección.

corrección del defecto genéticocausante de la afección en cuestión, bien sea a nivel de individuo del órgano donde ocurren las personas sanas la expresión genética normal del gen (o genes) identificados.

La TG, entonces, se puede definir como el conjunto de técnicas que permiten colocar secuencias funcionales de ADN o ARN en el interior de células diana, para modular la expresión de determinadas proteínas que se encuentran alteradas y revertir el trastorno biológico que ello produce.²

Así, para alcanzar el efecto terapéutico esperado con la TG, se precisa de un procedimiento para la transferencia genética efectiva hacia las células diana, que la consecuente transducción se realice en los tejidos u órganos esperados, y que el material genético incorporado se exprese, al menos, durante un tiempo y en las proporciones adecuadas en todas las zonas afectadas. Desde varios puntos de vista, una de las mayores fortalezas de la TG radica en que ofrece posibilidades únicas para el tratamiento de enfermedades genéticas.³

Aun cuando desde la perspectiva teórica se habían avizorado estos avances, no fue hasta finales del siglo XX e inicios del XXI, que los especialistas pudieron acceder a la manipulación efectiva del material genético humano, emergiendo entonces la TG como una alternativa terapéutica novedosa y atractiva para aquellos portadores de daños de origen genético, ya sean alteraciones monogénicas cuyo tratamiento resulta presumiblemente más sencillo (talasemia, fibrosis quística o hemofilias A y B, entre otras) como las enfermedades de origen multifactorial, en las que la interacción genotipo-ambiente resulta determinante (diabetes mellitus e hipertensión arterial, entre otras) o algunos padecimientos adquiridos (tumores de diverso origen, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), entre otras).

Los primeros productos registrados por una autoridad nacional (la Administración de Drogas y Alimentos de China) basados en la terapia génica han permanecido en el mercado durante más de una década: Gendicine™, de Shenzhen Si-Biono Gene Tech, presentado en el año 2003, y Oncorine™, comercializado por Shanghai Sunway Biotech desde el 2006.³

El primero de estos productos consiste en un adenovirus humano (serotipo 5) no replicante y modificado genéticamente, que contiene los genes para la p53, una proteína supresora de tumores. Gendicine™ fue registrado inicialmente para el tratamiento del carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello⁴; mientras que Oncorine™ está basado también en un adenovirus, cuyo genoma ha sido alterado para que solo se replique en cáncer nasofaríngeo y pueda ser empleado como tratamiento adyuvante junto a la quimioterapia.⁵

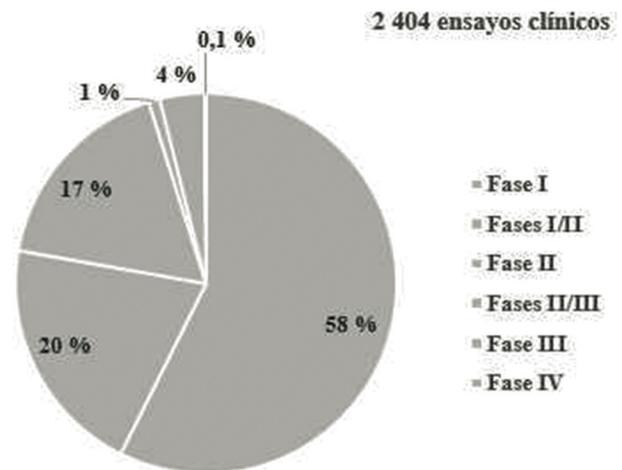
El tránsito de la TG desde los poco frecuentes trastornos monogénicos hasta aquellos desordenes mucho más extendidos, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, amplían tanto el espectro de opciones terapéuticas como la cifra de pacientes en los cuales potencialmente pueden ser aplicado un tratamiento mediante la TG, bien sea como opción exclusiva o como procedimiento adyuvante

junto a otras terapias más comunes dentro de la medicina contemporánea.³

El propósito de este trabajo es examinar el estado actual de los ensayos clínicos y los documentos emitidos por las entidades que regulan la terapia génica en el mundo. Para ello realizamos una revisión documental de actualidad acerca de los temas abordados en el estudio.

ENSAYOS CLÍNICOS RECIENTES

La expansión de la TG ha propiciado que en el 2016 cursaran en el mundo 2 404 ensayos clínicos que involucran la TG. De esta cantidad, 1 380 (58 %) corresponde a los ensayos en la fase I; 490 (20 %) se ubican en las fases I/II; 417 (17 %) están propiamente en la fase II; 23 (1 %) transitan por las fases II/III; 91 (4 %) corresponde a la fase III; finalmente, 3 ensayos (0,1 %) recorren la fase IV (Fig. 1).

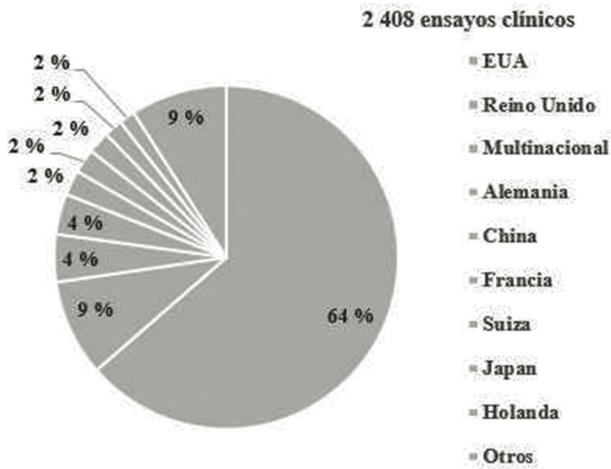


Fuente: Adaptado de The Journal of Gene Medicine, 2016. En: www.wiley.co.uk/genmed/clinical

Fig. 1. Terapia génica. Ensayos clínicos según sus diferentes fases.

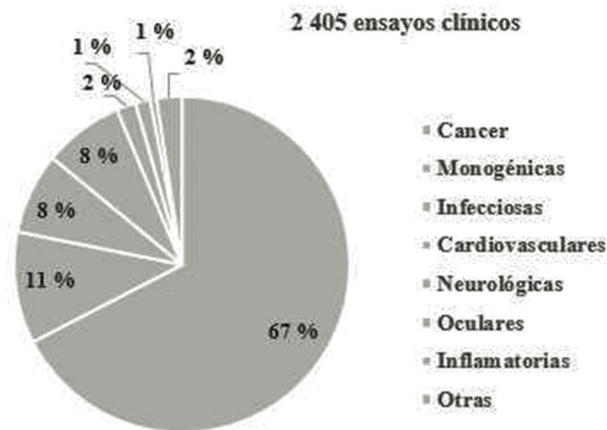
Según su distribución geográfica en el 2016, los ensayos clínicos que solo involucran la TG son realizados fundamentalmente en Estados Unidos de América (EE. UU.) con 1 532 ensayos (64 %), seguidos por un grupo de 6 países europeos que con 479 ensayos (21 %) le sigue en cuanto a número. Estas dos regiones abarcan el 85 % de todos los ensayos clínicos en TG que se gestionaban a nivel mundial en dicho año, y de incluirse los 108 (4 %) ensayos desarrollados por más de una nación, la cifra de ensayos realizados se elevaría hasta una cifra cercana al 90 % (Fig. 2).

Por otra parte, según las indicaciones terapéuticas, el 67 % de los ensayos clínicos en TG referidos en el 2015 correspondieron a diferentes neoplasias malignas, seguidas por las enfermedades monogénicas (11 %), las enfermedades infecciosas (8 %) y las enfermedades cardiovasculares (8 %). De conjunto, estas comprenden el 94 % de los ensayos realizados (Fig. 3).



Fuente: Adaptado de The Journal of Gene Medicine, 2016. En: www.wiley.co.uk/genmed/clinical

Fig. 2. Terapia génica. Porcentaje de ensayos clínicos por países.



Fuente: Adaptado de The Journal of Gene Medicine, 2016. En: www.wiley.co.uk/genmed/clinical

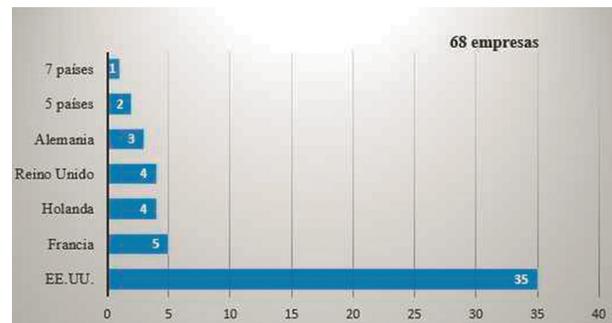
Fig. 3. Terapia génica. Porcentaje de ensayos clínicos según indicación.

Desde una perspectiva mundial, en el primer tercio de 2017 son 68 las empresas autorizadas a comercializar productos para la TG. La mayor parte de estas radican en EE.UU., seguidas a notable distancia por compañías europeas y de otras naciones.⁶ (Fig. 4)

REGULACIÓN SANITARIA EN TERAPIA GÉNICA

En 1997 la UNESCO emitió la “Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos”. Ya desde su Prefacio se destaca “El compromiso moral contraído por los Estados al adoptar la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos es un punto de partida: anuncia una toma de conciencia mundial de la necesidad de una reflexión ética sobre las ciencias y las tecnologías”.⁷

Los elementos ya expuestos, así como otros antecedentes, demuestran un auge sostenido de la TG en



Fuente: Adaptado de: LSN Company Platform, 2017. En: <https://blog.lifesciencenation.com/2017//crispr-and-trends-in-the-gene-therapy-space/>

Fig. 4. Terapia génica. Número de empresas por países.

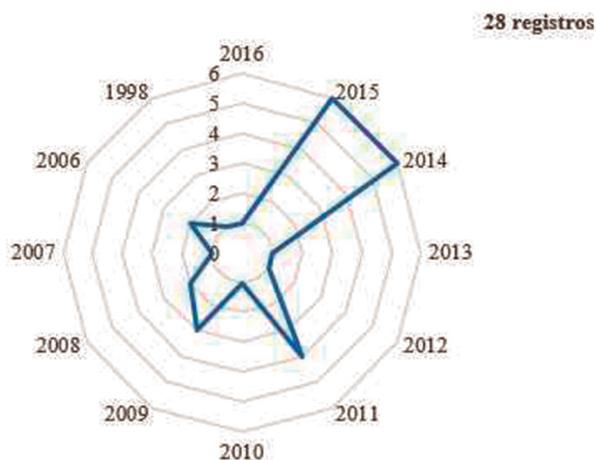
los últimos años; lo cual supone un desarrollo paralelo de la regulación sanitaria referida a los productos, procesos y demás componentes involucrados en la misma.

En este sentido, resulta significativo considerar, además, el muy alto precio de los tratamientos basados en la TG. Tal es así que el “medicamento” más caro del mundo en este momento (abril, 2017) es Glybera, comercializado por la empresa holandesa UniQure y recientemente registrado en Europa. Este consiste en una TG contra una enfermedad hereditaria relativamente rara, la deficiencia de la enzima lipoproteína lipasa, desorden que impide a los pacientes catabolizar los lípidos correctamente. El tratamiento, cuyo precio es de 1,2 millones de dólares en Alemania, abarca 42 inyecciones de vectores virales modificados genéticamente.⁸

Así, son varias las autoridades reguladoras nacionales que han emitido guías o recomendaciones al respecto, entre ellas, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (USFDA), que con 28 guías (emitidas entre 1998 y 2016) encabeza a las agencias reguladoras del mundo en este particular. Además, se destaca la labor de esta autoridad durante 2014 y 2015 pues en cada uno se presentaron seis guías que representan el 43 % de todos los documentos de este tipo emitidos por dicha agencia (Fig. 5).^{9,10}

Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha emitido 8 guías alusivas a la TG entre 2001 y 2013. Una parte de dichas guías se refiere a los productos, ensayos y procedimientos generales, mientras que otras están enfocadas al riesgo ambiental, protocolos de seguimiento a pacientes, entre otros aspectos¹¹ (Tabla).

Es notorio destacar que en 2016 dos productos para la TG recibieron la autorización de la EMA para su comercialización: Strimvelis™ empleado para tratar la inmunodeficiencia combinada debida aldéficit de la enzima adenosina deaminasa a partir de células CD34+ modificadas, previamente extraídas del propio paciente (European Medicines Agency. EMA/CHMP/249031/2016. 2016) y Zalmoxis™, basado en células T modificadas genéticamente, usadas a manera de tratamiento complementario, en adultos que hayan recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas (European Medicines Agency. EMA/CHMP/454627/2016. 2016).



Fuente: NIH guidelines for research involving recombinant or synthetic nucleic acid molecules. Abril 2016

Fig. 5. USFDA. Cantidad de registros relacionados con TG por año.

Tabla. Guías emitidas referidas a la TG

No.	Documentos	Fecha
1	Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products	Sep, 2013
2	Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells	Feb, 2013
3	Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products	Nov, 2012
4	Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products	Nov, 2008
5	Scientific requirements for the environmental risk assessment of gene-therapy medicinal products	Nov, 2008
6	Non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors	May, 2007
7	Development and manufacture of lentiviral vectors	Nov, 2005
8	Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products	Oct, 2001

Fuente: European Medicines Agency. En: www.ema.europa.eu

En el caso de China, desde 1993 el Ministerio de Salud Pública de dicha nación emitió el documento "An Outline of Quality Controls for Clinical Studies of Human Somatic and Gene Therapy", el cual fue revisado en 1999 y relanzado con el título "Guiding Principles for Human Gene Therapy Clinical Trials". Posteriormente, y en virtud del desarrollo que ha alcanzado la TG en dicha nación, la Administración de Drogas y Alimentos de China (SFDA) publicó en el 2003 el documento titulado "Guidance for Human Gene Therapy Research and Its Products"¹² y en 2005 "Regulatory Considerations for Novel Gene Therapy Products: A Review of the Process Leading to the First Clinical Lentiviral Vector"¹³.

Entre las Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia en América, además de la USFDA, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, publica en su página web dos documentos al respecto, ambos fechados en 2011. En el primero de ellos se destaca:

Que los medicamentos considerados de alta tecnología, entre ellos las denominadas 'terapias avanzadas' que incluyen terapia génica, terapia celular somática e ingeniería de tejidos, por sus características requieren de una regulación propia, consistiendo otro gran reto para la Autoridades Regulatorias de Medicamentos.

En: Disposición 1719 (marzo 2011) titulada "Créase el Programa para el Apoyo a la Innovación en Medicamentos y Productos para la Salud"¹⁴.

Por su parte, en la Disposición 7075 (octubre 2011) se define, desde una perspectiva de uso clínico, en qué consiste un producto para la TG, incluido en los denominados Medicamentos para Terapias de Avanzada.¹⁵

En el caso de Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA) hay una evidencia documentada en fecha reciente que versa sobre la creación, en dicha entidad, de la Cámara Técnica de Terapias de Avanzada (CAT) la cual funcionará como la instancia consultiva de dicha agencia para los asuntos relativos a la regulación de terapias celulares de avanzada, ingeniería de tejidos y la terapia génica.¹⁶

Finalmente, en el caso de la autoridad reguladora canadiense (Health Canada) en el 2015 emitió un documento normativo titulado "Guidance Document: Preparation of Clinical Trial Applications for use of Cell Therapy Products in Humans Minister of Public Works and Government Services Canada 2014"¹⁷.

Por todo lo expuesto, podemos concluir que en el presente artículo se revisa el estado actual de la Terapia Génica desde la perspectiva de los ensayos clínicos más recientes, así como desde la visión de diferentes autoridades sanitarias sobre dicha tecnología, expresada en los documentos reguladores emitidos por las mismas.

Agradecimientos

El autor expresa su gratitud a la Máster *Lisette Pérez Ojeda* por facilitar información relevante empleada en este artículo.

Conflictos de intereses

El autor declara que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stratified, personalized or P4 medicine: a new direction for placing the patient at the Centre of Healthcare and Health Education. London, UK: Academy of Medical Sciences; 2015. Access: 2017 Feb 24. Available at: <https://acmedsci.ac.uk/viewFile/564091e072d41.pdf>

2. Ronchera-Oms CL, González JM. Terapia Génica. Farm Hospitalaria. T2. 2000: 919-27. Acceso: 24 Feb 2017. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ftomo2/CAP06.pdf>.
 3. Rätty J, Pikkarainen K, Wirthy T, Ylä-Herttua S. Gene Therapy: The First Approved Gene-Based Medicines, Molecular Mechanisms and Clinical Indications. *Current Mol Pharmacol*. 2008;1:13-23.
 4. Zao HP. Current Status of Gene Therapy in China: Recombinant Human Ad-p53 Agent for the Treatment of Cancers. *Human Gene Ther*. 2005;16:1013-24.
 5. Sheridan C. First oncolytic virus edges towards approval in surprise vote. *Nat Biotechnol*. 2015;33:569-70.
 6. Life Sciences Nation Company Platform 2017. Access: 2017 Feb 24. Available at: <http://blog.lifesciencenation.com/2017//crispr-and-trends-in-the-gene-therapy-space/>.
 7. Declaración Universal del Genoma Humano y los Derechos Humanos. 11 de noviembre de 1997. Paris: UNESCO Acceso: 12 Feb 2017. Disponible en: <http://unesco.org>
 8. Staton T. The world's most pricey drugs, from \$1,2M gene therapy to a \$450K lymphoma med. Fierce Pharma. Access: 2017 Feb 17. Available at: <http://www.fiercepharma.com/marketing/world-s-most-pricey-drugs-from-a-1-2m-gene-therapy-to-a-450k-lymphoma-med/>
 9. NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules. Bethesda, Maryland: National Human Genome Research Institute; 2016.
 10. Life Sciences Nation Company Platform; 2017. Boston: LSN; 2015. Access: 2017 Mar 1. Available at: <https://blog.lifesciencenation.com/2015//crispr-and-trends-in-the-gene-therapy-space/>
 11. European Medicines Agency. Coments TG. Acceso: 16 Feb 2017. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
 12. SFDA. Guidance for Human Gene Therapy Research and its Products. Access: 2017 Abr 11. Available at: <http://eng.sfda.gov>
 13. Manilla P. Regulatory Considerations for Novel Gene Therapy Products: A Review of the Process Leading to the First Clinical Lentiviral Vector. *Human Gene Ther*. 2005;16(1):17-25.
 14. Disposición 1719/2011. Créase el Programa para el Apoyo a la Innovación en Medicamentos y Productos para la Salud. Argentina: ANMAT; 2011. Acceso: 3 Abr 2017. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/>
 15. Disposición 7075/2011. 14 de octubre, 2011. Argentina: ANMAT; 2011. Acceso: 3 Abr 2017. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/>
 16. Creación de la Cámara Técnica de Terapias de Avanzada (CAT). Brasil: ANVISA; 2016. Acceso: 1 Abr 2017. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/>
 17. Documento normativo. Canadá: Health Canada; 2014. Acceso: 3 Abr 2017. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca>
- Recibido: 30 de abril de 2017.
Aceptado: 125 de mayo de 2017.

Javier Eduardo Vázquez-Romero. Departamento de Gestión Estratégica. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: javi@cecmecd.cu

CENTRO PARA EL CONTROL ES CCE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

NUEVAS FUNCIONALIDADES EN LA WEB DEL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

New features on the CECMED website

Jesús Soto Mitjans¹ y Carmen Portuondo Sánchez²

RESUMEN

El sitio web del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, no dispone de funcionalidades avanzadas para una correcta gestión de sus contenidos, de ahí que el propósito de este comentario es describir las nuevas funcionalidades incorporadas. Se realizó un estudio de las tecnologías para el desarrollo de aplicaciones web y se seleccionó la herramienta Drupal, gestor de contenidos modular, multipropósito y libre; que permite publicar artículos, imágenes, foros u otras materias, asimismo, optamos por el lenguaje PHP y MySQL como gestor de base de datos. Las nuevas funcionalidades incorporadas en la página web del Centro son: la adición de filtros de búsqueda a cada contenido para una mejor localización y de un canal RSS que permite compartir contenidos. Se agregó un selector de idioma para facilitar un mejor entendimiento de la información, se implementó la opción de crear un manual de usuario y se insertó la ubicación física del Centro en tiempo real. La web se vinculó al servicio de Analíticas de Google, lo que permite obtener datos relacionados con el sitio, entre ellos, la cantidad de visitantes que entran y países que más acceden al mismo. En la actualidad se dispone de un sitio web donde el usuario gestiona el contenido sin dificultad y se implementa una herramienta para monitorear diferentes estadísticas. Se integran contenidos como parte del paradigma web 2.0. y la funcionalidad del selector de idioma influyen en el acceso de una mayor cantidad de usuarios al sitio.

Palabras clave: Drupal, web, web 2.0.

INTRODUCCIÓN

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, (CECMED) es una entidad perteneciente al Ministerio de Salud Pública y la Autoridad Reguladora de Medicamentos de la República de Cuba y

ABSTRACT

The website of the Center for State Control of Drugs and Medical Devices, does not have advanced functionalities for a correct management of its contents, we proposed, therefore, to develop new functionalities for a better management of the information. A study of the technologies for the development of web applications was done and we selected the Drupal tool because it is a modular content manager, multipurpose and free, that allows to publish articles, images, forums or other matters. And MySQL as a database manager. Currently the CECMED website is published with new functionalities: we add search filters to each content for a better location and a channel RSS that allows syndicating or sharing content; We added a language selector to facilitate a better understanding of the information. The option of creating a user manual was implemented and the physical location of the Center was inserted in real time. The web was linked to the Google Analytics service, which allows you to obtain data related to the site, including the number of visitors entering and countries that access the most. We can conclude that a website is available where the user manages the content without difficulty and implements a tool to monitor different statistics. Content is integrated as part of the web 2.0 paradigm and the functionality of language selector affects the access of a greater number of users to the site.

Keywords: Drupal, web, web 2.0 paradigm.

por tanto, la encargada de promover y proteger la salud pública a través de un sistema regulador que sea capaz de garantizar el acceso oportuno al mercado de productos con calidad, seguridad, eficacia e información veraz para su uso racional. Desarrolla las funciones básicas de control de acceso a laboratorios, registro de medicamen-

¹ Ingeniero en Ciencias Informáticas.

² Máster en Economía de la Salud, Profesor Auxiliar.

tos y diagnosticadores, de ensayos clínicos y de equipos médicos; vigilancia postcomercialización, inspecciones de buenas prácticas, liberación de lotes y otorgamiento de licencias a establecimientos. Como Autoridad Reguladora debe cumplir con los estándares internacionales establecidos por la OPS, OMS. El CECMED cuenta con un sistema de calidad certificado que tiene identificado los procesos y sus flujos de trabajo.¹

Las nuevas tecnologías de la Informática y las comunicaciones han impactado en todas las áreas de la vida del ser humano y con especial énfasis en el sector de la salud pública.² La incorporación de las tecnologías de la información y las comunicaciones forma parte de la estrategia de formación de los recursos humanos que laboran en el CECMED.³

La necesidad de desarrollar aplicaciones informáticas que faciliten la realización de tareas a los usuarios se ha convertido en un factor determinante para la mayoría de los diseñadores/desarrolladores Web. Muchas organizaciones han incluido en sus proyectos requisitos de usabilidad en sus especificaciones de requisitos de software, pues han identificado la importancia que representa desarrollar productos “usables” que los ayuden a atraer la mayor cantidad de usuarios a sus aplicaciones.⁴

La web actual del CECMED posee algunas limitaciones a las cuales se hace necesario encontrarle soluciones prácticas. Entre ellas se pueden citar el formato, integración y recuperación de la información. El sitio no dispone de funcionalidades avanzadas para una correcta gestión de sus contenidos, se dificulta la localización de determinados registros por parte de los usuarios y solo permite visualizar la información en un único idioma. El objetivo de este trabajo es desarrollar funcionalidades en el sitio web que permitan una mejor gestión de la información.

TECNOLOGÍAS Y HERRAMIENTAS

Para el desarrollo del trabajo se realizó un estudio de las tecnologías y herramientas para el perfeccionamiento de aplicaciones web. Seleccionamos la herramienta Drupal,⁵ por ser un gestor de contenidos modular, multipropósito y libre, que permite publicar artículos, imágenes, foros o cualquier otro contenido dinámico, y optamos trabajar en el lenguaje PHP y MySQL como gestor de bases de datos.

Descargamos la versión de Drupal 7.50 y la instalamos en el servidor del Centro para su posterior utilización. Creamos los usuarios con funciones de administración para poder gestionar los contenidos y diseñamos los filtros para búsquedas y lograr una mejor recuperación de la información. Revisamos temas relacionados con el paradigma web 2.0.⁶ puesto que estas tecnologías y las redes sociales han modificado fundamentalmente la forma tradicional

de encontrar la información, cómo localizar expertos y la experiencia y la forma en que interactúan y colaboran las personas.

LAS NUEVAS FUNCIONALIDADES

La recuperación de los contenidos de la web del CECMED ocurría de forma ineficiente, de ahí que los filtros expuestos permitieron una correcta localización de los contenidos del sitio y un mejor acceso a la información. Se añadió el servicio de Analíticas de Google al sitio para la obtención de estadísticas relacionadas con el mismo que anteriormente no se conocían, entre las que podemos citar: los países que visitan el sitio, los contenidos más visitados, edades y sexo de los visitantes, horarios de visitas, entre otras bondades que potencian la toma de decisiones del Centro (Fig. 1).

Otro servicio agregado, fueron los *Really Simple Syndication* (RSS), un formato para syndicar o compartir contenido en la web. Se utiliza para difundir información actualizada frecuentemente a usuarios que se han suscrito a la fuente de contenidos.⁷ El formato permite distribuir contenidos con la utilización de un software diseñado para leerlos, no hay necesidad de un navegador. Para los proveedores de contenidos, constituye un método de personalizar sus servicios y atraer usuarios a sus sitios Web. Existen algunas tendencias recientes en su utilización, no solo para distribuir textos, sino para otros contenidos multimedia como audio y video. Se destaca la tendencia a la expansión y diversificación en su uso. En el CECMED los canales RSS facilitan una actualización del quehacer de la Autoridad Reguladora para los clientes y demás usuarios que consultan el sitio (Fig. 2).

La lectura de la web del CECMED, solo era posible en el idioma español. Al incluirse el selector de idiomas, se ampliaron las posibilidades de visitas de otros países. De hecho, en revisiones realizadas se demostró que al incluir esta funcionalidad, existen países que entran a la web que anteriormente no lo hacían. Se muestran las nuevas funcionalidades (Fig. 3).

Podemos concluir que a partir de las nuevas funcionalidades incluidas, el CECMED dispone de un sitio web donde el usuario gestiona el contenido sin dificultad y de una herramienta para monitorear diferentes estadísticas. Se integran contenidos RSS como parte del paradigma web2.0 y se implementa la funcionalidad del selector de idiomas, lo que ha incidido en el acceso de una mayor cantidad de usuarios al sitio.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.



Fig. 1. Analíticas de Google.



Fig. 2. Canal RSS.



Fig. 3. Selector de idiomas y filtros de búsqueda.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sitio del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana: CECMED; 2015. Acceso: 14 Nov 2016. Disponible en: <http://www.cecmed.cu/acerca-de/mision>
2. Rodríguez Díaz A, García González G, Barthelemy Aguiar K. Informatización en el Sistema Nacional de Salud. Enfoques hacia la dirección en salud. Infodir. 2013;16. Acceso: 16 Nov 2016. Disponible en: <http://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/8>
3. Portuondo Sánchez C. Uso de las tecnologías de la información y las comunicaciones en el desempeño de especialistas de la autoridad reguladora nacional. Anuario Científico del CECMED 2015; Año13: 22-8. Acceso: 15 Nov 2016. Disponible en: http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario_cientifico_2015_0.pdf
4. Perurena Cancio L, Moráquez Bergues M. Usabilidad de los sitios Web, los métodos y las técnicas para la evaluación. Rev Cubana InfCien Salud. 2013;24(2):176-94. Acceso: 14 Nov 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-21132013000200007&lng=es
5. Drupal Hispano. Sitio web. España: Comunidad de usuarios de Drupal; 2016. Acceso: 27 Oct 2016. Disponible en: <http://drupal.org.es/drupal>
6. La búsqueda del conocimiento en una Sociedad de la Inteligencia. Washington, D. C.: Wordpress; 2016. Acceso: 15 Sep 2016. Disponible en: <https://juandomingofarnos.wordpress.com/about/>
7. Sánchez Tarragó N. Sindicación de contenidos con canales RSS: aplicaciones actuales y tendencias. ACIMED. 2007;15(3). Acceso: 21 Nov 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352007000300003&lng=es

Jesús Soto Mitjans. Sección de Infocomunicaciones. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta. A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. E-mail: jsoto@cecmed.cu

RESULTADOS DEL TRABAJO DEL CONSEJO CIENTÍFICO. CECMED 2016**Results of the work of the Scientific Council. CECMED 2016***Giset Jiménez López,¹ Ismary Alfonso Orta² y Aymé Suárez Torras³***INTRODUCCIÓN**

En Cuba existe una Política Nacional de Ciencia e Innovación Tecnológica, que define las prioridades de carácter nacional en materia de ciencia y tecnología dentro de la salud. Esta se encuentra sustentada por un marco político y legal, presente en los lineamientos de la Política Económica y Social del Partido y la Revolución (129, 131, 132, 133, 135, 137, 138, 145, 152) y en el Decreto-Ley No 323 publicado en la Gaceta Oficial extraordinaria No 37 el 13 de agosto 2014. En esa fuente de información aparece además la Resolución No 164/2014 que aprueba el Reglamento para el Consejo Científico de las entidades de Ciencia, Tecnología e Innovación. Dicho Reglamento certifica en su capítulo 1, artículo 1.1 que el Consejo Científico es un órgano consultivo de los centros de investigación y de servicios científicos y tecnológicos.

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), Autoridad Reguladora Nacional, tiene como misión promover y proteger la salud de la población mediante un sistema de regulación, fiscalización y vigilancia sanitaria eficaz y transparente, que asegure medicamentos, equipos y dispositivos médicos, servicios y otros productos para la salud con seguridad, eficacia y calidad.

Su objeto social consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, el control y fiscalización de productos y servicios para la salud así como la emisión de las correspondientes certificaciones. Es un Centro de Servicios Científicos y Tecnológicos, según la Resolución 172/2016 del CITMA con número de Registro 002216 en el Tomo 2 y Folio 1.

En diciembre de 2015 se renueva su Consejo Científico según la Resolución 165/2014 y queda conformado por 14 miembros que ocupan los cargos de presidente, vicepresidente, secretaria y 11 miembros; cuenta además con una asesora para el trabajo científico de la sección de gestión del conocimiento.

El Consejo Científico (Consejo, en lo adelante) como órgano asesor de la dirección del Centro debe contribuir al alcance de los valores de innovación, competitividad y

sostenibilidad de forma tal que se apropie de los resultados obtenidos con anterioridad, revise las áreas de dificultad, las necesidades de los especialistas de la institución y proyecte acciones de perfeccionamiento.

Para el cumplimiento de las tareas anteriores, el Consejo comenzó a trabajar de manera coordinada en varias funciones principales que se relacionan a continuación:

1. Asesorar al Director con respecto a la aplicación consecuente de la política de ciencia, tecnología e innovación aprobada; la elaboración de la proyección estratégica de la entidad y sus prioridades, en correspondencia con las necesidades del país, de acuerdo con su misión y objeto social y el desarrollo de otras tareas de asesoría solicitadas por la dirección en materia de ciencia, tecnología e innovación.
2. Garantizar la calidad y el rigor de la actividad científica y tecnológica que este realiza,
3. Analizar a solicitud del Director las proposiciones y emitir recomendaciones dirigidas a la elaboración del Plan de Ciencia e Innovación Tecnológica del CECMED.
4. Dictaminar acerca de los Proyectos de Investigación que correspondan a la institución,
5. Evaluar las propuestas de los proyectos de investigación-desarrollo e innovación tecnológica a presentar en las convocatorias de los diferentes tipos de programas científico-técnicos.
6. Realizar regularmente evaluación de los resultados obtenidos por los profesionales en el proceso de obtención de grados científicos y maestrías.
7. Realizar análisis y recomendaciones sobre el plan institucional para la edición de materiales científicos.
8. Realizar análisis de las propuestas del Plan de Ciencia e Innovación Tecnológica de la entidad, y emitir recomendaciones para la elaboración de tareas, uso de recursos, resultados e impactos esperados.
9. Avalar la certificación de los resultados alcanzados en los proyectos de investigación-desarrollo e innovación tecnológica.
10. Valorar la calidad de las publicaciones, informes y ponencias que se presentaran en eventos, emitiendo consideraciones sobre el nivel científico, tecnológico,

¹ Doctor en Ciencias de la Salud, Profesor Titular.

² Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular.

³ Máster en Procesos Biotecnológicos. Instructor.

actualidad, importancia e impacto en la ciencia, la economía, la sociedad y el medio ambiente, cuando se requiera.

11. Valorar las propuestas que la Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP) realizará a la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana (UCM-H) para el otorgamiento de reconocimientos, premios y distinciones de carácter científico tecnológico a profesores y a otras personalidades que así se considere.
12. Otorgar avales que se soliciten dentro de su esfera de competencia.
13. Analizar y emitir las recomendaciones necesarias sobre las tesis para la obtención de grados científicos.
14. Propiciar y estimular, de forma sistemática, el análisis de temas de interés para su desarrollo científico y tecnológico.
15. Proponer las prioridades sobre la base del desarrollo económico, social, ambiental, científico y tecnológico del país y las directivas y normas trazadas por las instituciones correspondientes.

Frente al contexto actual cada vez más dinámico y exigente al que se enfrenta la regulación sanitaria, el CECMED requiere un fuerte componente estratégico a fin de prever y enfrentar los cambios internos y externos, y adoptar acciones transformadoras con la flexibilidad necesaria.

Los ítems principales de esta estrategia son:

- Conductas proactivas y creativas que promuevan la adopción de cursos de acción orientados a la búsqueda de soluciones contextuales efectivas.
- Analizar y definir la proyección de la contribución externa de la institución.
- Realizar un inventario de las capacidades y competencias internas.
- Valores como la innovación, la competitividad y la sostenibilidad.

El plan estratégico centra sus metas regulatorias en lograr: 1) la convergencia y alineación, incluida la armonización, cuando corresponda, de las normativas que desarrolle en correspondencia con otros sistemas más avanzados, 2) la cooperación y el trabajo compartido, 3) la comparabilidad de sistemas regulatorios, 4) la Ciencia Reguladora, y 5) la construcción de capacidades y competencias.

El presente trabajo tiene como objetivo describir los resultados de trabajo del Consejo en la institución durante el 2016.

RECOMENDACIONES Y PROBLEMAS IDENTIFICADOS

En visitas anuales del CITMA (2012 – 2015) y del MINSAP 2013 a la institución se generaron recomendaciones como dar prioridad a la formación de especialistas para la obtención del grado científico, la promoción a categorías

científicas, elevar la visibilidad de los resultados científicos, mejorar las contribuciones al Anuario Científico por parte de los especialistas e incrementar el análisis científico-técnico de los resultados obtenidos y su posterior generalización en el Sistema Nacional de Salud.

En las reuniones del consejo científico se identificaron problemas que requieren planes de acción y revisión continua, así como trabajar para cumplir el objetivo de fortalecer la confianza mutua y las sinergias para lograr un mejor uso de los recursos derivados del trabajo colectivo y el intercambio de las mejores prácticas.

Entre los problemas identificados por el Consejo se pueden mencionar:

- Resultados científico-técnicos poseen poca introducción y generalización.
- Herramientas para evaluar la efectividad de la capacitación que se recibe en función del currículo regulatorio.
- Número reducido de doctores en ciencias en la institución.
- Desmotivación y poca participación en el Fórum de Ciencia y Técnica.
- Pocas publicaciones.
- Pocos profesionales vinculados a proyectos.
- Calidad de los informes de seguimiento y evaluación de proyectos.
- No retroalimentación de las presentaciones realizadas en eventos nacionales e internacionales.
- Baja asistencia de los profesionales a las actividades científicas.
- Elevado número de proyectos ramales rechazados (principales dificultades son redacción de objetivos, explicitar el diseño, metodologías e instrumentos para la ejecución de tareas, habilidades para el cálculo del presupuesto para el proyecto, experiencia de los investigadores, correspondencia entre resultados proyectados y objetivos propuestos).

LOGROS

Como logros significativos del Consejo en general se puede mencionar la creación de las comisiones de trabajo, la evaluación de los proyectos tanto nacionales como institucionales, la realización de una Jornada Científica en el CECMED, el apoyo al fórum institucional, la realización de un consejo ampliado con frecuencia semestral y la gestión económica.

LAS COMISIONES DE TRABAJO

En el capítulo V, Funcionamiento del Consejo Científico, artículo 35.1 se explicita que el Consejo, para su mejor funcionamiento, puede constituir las comisiones permanentes o temporales que considere necesarias, las que son presididas por uno de sus miembros. El resto de los integrantes de las comisiones pueden ser miembros o

no, del Consejo. Como resultado de la labor coordinada del Consejo Científico de la institución, se crearon en el 2016, tres comisiones de trabajo y se nombraron 14 miembros externos en tres áreas de la institución que constituyen la cantera del Consejo y que han sido invitados a las reuniones ordinarias y talleres organizados.

Las tres comisiones de trabajo son:

1. Investigación y servicios científico-técnicos.
2. Superación profesional y postgrado académico.
3. Publicaciones e información científico – técnica.

Actividades desarrolladas por las comisiones

Comisión 1. Investigación y servicios científico-técnicos

Esta comisión tiene entre sus principales actividades la evaluación de los proyectos, la organización del fórum de ciencia y técnica de la institución y la vinculación entre las áreas para los principales temas a incluir en la agenda reguladora

Entre los logros de esta comisión se pueden destacar la evaluación de proyectos en cada etapa (nacionales e institucionales), la incorporación de proyectos institucionales así como la gestión para el pago de proyectos institucionales.

Comisión 2. Superación profesional y posgrado académico

Esta comisión tiene entre sus principales actividades el análisis de los expedientes para la promoción de categorías de investigación, la evaluación de protocolos de tesis de especialidad, maestrías y doctorados de interés institucional, el apoyo para la formación de doctores en ciencias, la organización de cursos, talleres y diplomados así como la creación de la reserva de manuscritos potencialmente publicables en el Anuario Científico del CECMED.

Integran esta comisión los profesionales con categoría docente del Centro. Entre sus logros se pueden destacar el apoyo y organización de las siguientes actividades:

Curso ¿Cómo publicar? El mismo se impartió los días 11, 12, 18 y 19 de enero/2016 con un total aproximado de 30 participantes.

Taller para la confección y evaluación de proyectos, entre ellos, el taller: Elaboración de Proyectos de I + D, los días 18 y 19 de febrero, 2016. La profesora: Dra. Carmen Valenti Pérez, profesora/consultora, ENSAP. Total de horas: 8. Total de cursistas 15. Los temas abordados fueron la elaboración de proyectos, indicaciones y normas generales y la evaluación de proyectos. Se realizaron actividades teórico prácticas que dieron cumplimiento al programa previsto por la docente.

Otras actividades fueron la actualización del listado de docentes del CECMED y el estado de aspirantes / cursistas de maestrías y doctorados y la realización en octubre 2016 de un taller “Cómo realizar un doctorado”, en el que se destacó la necesidad de fomentar la formación de doctores en ciencias en el Centro. Participaron 9 especialistas. Se destacaron aspectos sobre lo que está normado, la estructura

orgánica del sistema y se enfatizó en la necesidad de estar preparado para enfrentar un proceso de formación como investigador con determinado rigor.

Un logro importante fue la acreditación e inauguración del Diplomado de Regulación Sanitaria. La tercera edición de este diplomado se realizó en noviembre 2016 con la asistencia de los especialistas matriculados y los miembros del Consejo. El director de la institución enfatizó que el CECMED debe ser una escuela en materia de Ciencia Reguladora, ya que los especialistas de la institución tienen años de experiencia y la formación en regulación de medicamentos no se adquiere en otra institución de salud pública que no sea una autoridad reguladora; apuntó que más allá del curso introductorio en el que participa todo el personal de nuevo ingreso, este diplomado brinda un nivel básico para la preparación de los especialistas y hay que pensar en tener figuras académicas de nivel intermedio y avanzado y colaborar así a la formación de otros especialistas tanto en el ámbito nacional como internacional.

En el 2016 terminaron sus tesis de maestría dos especialistas y otra alcanzó el grado de Doctor en Ciencias de la Salud. Por otra parte, el proceso de categorización con investigadores del centro se ha mantenido lento y no hubo categorizaron en el 2016.

Comisión 3. Publicaciones en información científico técnica

Esta comisión tuvo entre sus principales actividades el diseño de una estrategia para fomentar publicaciones en las revistas de la institución y la propuesta de un cronograma con temas de actualización dentro de la ciencia reguladora.

Entre los logros de esta comisión se pueden destacar la propuesta de una Política de publicaciones en la institución, la reestructuración del comité editorial, el nombramiento de un responsable para cada publicación del centro y la salida del Anuario Científico en tiempo. No obstante, aún no está resuelto el índice relativamente bajo de publicaciones en revistas referidas en bases de datos internacionales.

PROYECTOS NACIONALES E INSTITUCIONALES

Se revisaron y aprobaron cuatro proyectos institucionales:

1. Centros Centinelas, estrategia para la vigilancia activa de equipos médicos. Cuba 2016-2018.
2. Perfeccionamiento de la evaluación clínica de medicamentos para uso pediátrico.
3. Implementación de tecnologías de amplificación de ácidos nucleicos para la detección de contaminaciones por micoplasmas en líneas celulares.
4. Desarrollo e implementación del marco regulador de la Medicina Natural y Tradicional.

Durante el 2016 hubo una visita de los directivos del CITMA y del Programa 2: “Organización, eficiencia y

calidad de los servicios” y otra de la ENSAP, en las que se alcanzaron resultados satisfactorios y se dejaron recomendaciones.

En general los resultados de las visitas notificaron que se mantiene muy buen comportamiento de los indicadores vinculados a proyectos científico – técnicos con una magnífica representación en el Programa Científico Tecnológico (PCT), también en la introducción de resultados en los servicios que ofrece el centro y en la actividad como expertos en apoyo a las evaluaciones de proyectos que dan respuesta a la convocatoria de los PCT. Se ha logrado una mayor cobertura de la plantilla con personal especializado y existe una adecuada estrategia de superación y de gestión de convenios con las universidades.

El año 2016 se destacó por la revisión de los informes parciales y finales de proyectos nacionales.

Proyectos aprobados en la convocatoria MINSAP 2014 y 2015

Proyectos asociados al Programa 2: “Organización, eficiencia y calidad de los servicios”

1. Diseño y puesta en marcha del Observatorio de Reglamentación del CECMED.
2. Estrategia para la vigilancia activa de medicamentos desde los puntos focales de la autoridad reguladora nacional.
3. Desarrollo del programa de farmacovigilancia activa dirigido a pacientes, para la regulación de la seguridad de los medicamentos. Cuba 2014-2016.
4. Validación de un sistema aislador para el ensayo de esterilidad.
5. Fortalecimiento del marco regulador para la bioequivalencia en Cuba.
6. Reducción y reemplazo de animales de experimentación en el control de calidad de vacunas DTP y sus combinaciones.
7. Actualización de las regulaciones para la evaluación de los sistemas de calidad de los fabricantes de diagnósticos.
8. Desarrollo e implementación del marco regulador de la medicina natural y tradicional.
9. Actualización de las exigencias regulatorias para la Evaluación de la Conformidad de los Equipos Médicos en armonía con las tendencias internacionales.
10. Impacto sanitario de las acciones de regulación y control de la autoridad reguladora de medicamentos, equipos y dispositivos médicos de Cuba.
11. Implementación del Reglamento del Sistema de autorización y control de bancos de sangre en Cuba.
12. Sistema de certificación de BPC a servicios hospitalarios o asistenciales que realizan ensayos clínicos.
13. Implementación de las Regulaciones no clínicas como parte de la gestión empresarial.

Proyectos asociados a programas del MINSAP que se presentaron en la Convocatoria 2017 y comenzarán a ejecutarse en el 2018

1. Alineación de la reglamentación básica para el registro de medicamentos del CECMED con la ICH.
2. Buenas prácticas reguladoras en la reglamentación que desarrolla e implementa la autoridad reguladora de medicamentos, equipos y dispositivos médicos de Cuba.
3. Marco Regulatorio para la realización de estudios farmacogenómicos durante el desarrollo clínico de medicamentos.
4. Marco Regulatorio para la realización de estudios farmacogenómicos durante el desarrollo clínico de medicamentos.
5. Certificación del sistema de evaluación de Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico del CECMED
6. Marco Regulatorio para la realización de estudios farmacogenómicos durante el desarrollo clínico de medicamentos.
7. Certificación del sistema de evaluación de Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico del CECMED.
8. Marco Regulatorio para la realización de estudios farmacogenómicos durante el desarrollo clínico de medicamentos.
9. Certificación del sistema de evaluación de Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico del CECMED.
10. Marco Regulatorio para la realización de estudios farmacogenómicos durante el desarrollo clínico de medicamentos.
11. Certificación del sistema de evaluación de Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico del CECMED.
12. Desarrollo de un sistema regulador para la donación y el trasplante de órganos humanos en Cuba.
13. Vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos en el accionar de la autoridad reguladora en Cuba.
14. Sistema de priorización y validación de alertas de seguridad en Farmacovigilancia para la regulación de medicamentos. 2018 – 2020.

JORNADA CIENTÍFICA Y FÓRUM DE CIENCIA Y TÉCNICA

En el mes de junio 2016 tuvo lugar la jornada científica y el Fórum de Ciencia y Técnica del CECMED en el cual el Consejo Científico tuvo un arduo trabajo en la organización, confección y acreditación del programa científico, revisión de resúmenes, preparación del libro de resúmenes, difusión del evento, *spot* promocional, entre otras actividades de retroalimentación a los especialistas.

El 7 de junio se clausuró el Fórum CECMED 2016, en plenaria efectuada en el teatro donde participaron autores,

coautores e invitados, así como una representación del Consejo de Dirección. Fue una jornada muy bien concebida, cada intervención reseñó la experiencia acumulada en los días de Jornada Científica, donde se presentaron un total de 36 exposiciones de las cuales 18 fueron premiadas en diferentes categorías. La jornada contó además con una conferencia magistral titulada “Actualidad en la Ciencia Reguladora” impartida por el DrC *Rafael Pérez Cristiá*, Director del centro. En dicho evento se exhortó a continuar en la búsqueda de la innovación, sostenibilidad y competitividad.

CONSEJO AMPLIADO

Las reuniones del Consejo tuvieron cuatro modalidades: reunión ordinaria, consejo ampliado, reunión de las comisiones y reuniones con chequeo de acuerdos virtuales y discusión en foros de participación.

El 1ro de abril del 2016 se realizó el primer consejo ampliado, en el que se dio la bienvenida a los miembros más jóvenes integrantes de la cantera científica y se hicieron presentaciones relacionadas con la metodología de trabajo de este órgano científico de la institución. Otros temas tratados fueron el Diplomado de Regulación Sanitaria, la participación en el Fórum de Ciencia y Técnica y la presentación de proyectos con carácter institucional. Se anunció además la apertura del espacio virtual dedicado al consejo científico en la web del CECMED, Disponible en: <http://aulavirtual.cecmecmed.cu/course/view.php?id=30>

En todas las actividades realizadas se utilizaron las ventajas que tiene la institución al contar con una tecnología de avanzada. Se creó un espacio de Temas del Consejo Científico en el Aula Virtual del CECMED y una carpeta en el *file server* que permite el acceso de los miembros del consejo y facilita el trabajo por comisiones.

GESTIÓN ECONÓMICA

Ha sido favorable el comportamiento en la actividad económica y las gestiones para avanzar hacia el autofinanciamiento.

En el año 2016, el consejo científico sufrió tres bajas debido a cambios de centros de trabajo y jubilación.

Como acuerdos pendientes quedaron la propuesta y circulación del Reglamento interno del consejo científico,

un taller de predefensas de Maestrías y la inclusión del libro de resúmenes de la jornada científica en el InfoCECMED, aunque esta última publicación estuvo disponible en la intranet y la web del CECMED.

Entre las limitaciones en el trabajo del Consejo se encuentran las afectaciones producidas por las ausencias en sus actividades de algunos de sus miembros que comparten otras responsabilidades de trabajo así como la poca participación en los espacios virtuales. En el 2017 se trabaja en la eliminación de las deficiencias observadas en el 2016. Se pretende incrementar el número de profesionales que opten por la categoría científica superior que les corresponda, incrementar el número de proyectos institucionales y de las publicaciones de la institución.

CONCLUSIONES

La dirección de la institución requiere que el Consejo Científico se proyecte en tareas cada vez más vinculadas con las actividades científicas de la institución y que se revisen todo los temas que las áreas consideran prioridad para convertir las funciones básicas en funciones de avanzada. Refuerza la necesidad de identificar o ampliar líneas principales de investigación, relacionarlas con las áreas vinculadas y como consecuencia generar los proyectos, tanto nacionales como institucionales. Las salidas de esos proyectos deben contemplar la confección de disposiciones reguladoras, actualización del marco regulador, publicaciones, talleres, cursos, eventos, tesis de terminación de Maestrías y Doctorados, entre otras.

Durante el 2016 se han dado los primeros pasos para el desarrollo y mejora de actividades como la capacitación, el grado científico y categorización, las publicaciones, la participación en eventos y la realización de proyectos nacionales e institucionales en comparación al año anterior. El trabajo en comisiones ha sido productivo y se han introducido modalidades de intercambio entre los miembros permanentes y la cantera del consejo científico en el CECMED.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

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

FARMACOVIGILANCIA EN LA AUTORIDAD REGULADORA DE CUBA. PROGRAMA DE ACTIVIDADES EN EL INTERCAMBIO TÉCNICO CON ARGENTINA, 2017

Pharmacovigilance in the Regulatory Authority of Cuba. Program of activities in the technical meeting with Argentina, 2017

Ismary Alfonso Orta,¹ Florencia Giné,² Giset Jiménez López,³ Reynaldo Hevia Pumariaga,⁴ Grethel Ortega Larrea,⁵ Beatriz Alfonso Zamora⁶ y Rafael Pérez Cristiá⁷

Aunque los medicamentos sirven para prevenir, diagnosticar y curar enfermedades, su uso puede causar problemas de salud y ocasionar aumento de la morbilidad y mortalidad. La aparición de efectos indeseados en el paciente y la falla de los objetivos terapéuticos propuestos son ejemplos de este problema, todo lo cual contribuye a un incremento de los costos de la atención en salud.^{1,2}

En el desarrollo de un medicamento, los ensayos clínicos demuestran su eficacia y aportan información preliminar acerca de su seguridad, limitados por el número relativamente pequeño de sujetos involucrados y las restricciones para su selección.³ Las actividades y los mecanismos reguladores, para evaluar y controlar la seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, deben ser considerados como prioritarios en términos de salud pública por los dirigentes en todos los niveles de atención. El objetivo primario es prevenir, controlar y reducir los efectos nocivos de los medicamentos y contribuir a su uso racional y seguro en las condiciones de la práctica clínica habitual. Para ello, es preciso contar con un sistema de vigilancia postcomercialización y actividades de farmacovigilancia, considerados elementos claves para los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública.⁴

La farmacovigilancia es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos derivados del uso de los medicamentos, con el fin de mantener favorable la relación entre sus beneficios y sus riesgos.⁵ Como tal, está orientada a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio/riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o incluso suspender su uso cuando esto no sea posible. Estudia el uso y los efectos de los medicamentos en

las poblaciones, genera una señal o alerta sobre una posible reacción adversa a un medicamento, investiga y diseña estudios para cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad y finalmente, tras evaluar toda la información disponible, toma las medidas necesarias e informa del riesgo y de las medidas adoptadas a los profesionales sanitarios y a los pacientes con el fin de prevenirlo.⁵

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos comienza a desarrollarse antes de la autorización de un medicamento y continúa durante toda su vida. Es una tarea compartida, por tanto, debe haber una colaboración efectiva entre compañías farmacéuticas, autoridades sanitarias, profesionales sanitarios y pacientes.

La Red de Autoridades en Medicamentos de Iberoamérica (EAMI) en su plan estratégico 2014-2018, posee como misión generar conocimiento a través del intercambio de experiencias, información técnica, legislativa y organizativa que garantice a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, el acceso a medicamentos y dispositivos médicos y asegure la calidad, eficacia, seguridad, correcta identificación e información de los mismos. Dentro de sus objetivos estratégicos se encuentra, potenciar la cooperación, colaboración, coordinación y comunicación entre las autoridades sanitarias de la Red, de modo que permita incrementar la calidad, la eficiencia y el impacto de las actuaciones de cada Autoridad Regulatoria Nacional (ARN). Además, compartir experiencias e información técnica, científica y regulatoria del sector de los medicamentos y dispositivos médicos entre los países mediante redes de expertos.⁶

La Autoridad Nacional Reguladora de la República de Cuba (CECMED) desde su creación ha evolucionado y se ha transformado dada su capacidad para reorganizarse y regenerarse evolutivamente, dando lugar a un nuevo estado

¹ Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular.

² Especialista en Seguridad y Eficacia de Medicamentos. ANMAT, Argentina.

³ Doctor en Ciencias de la Salud, Profesor Titular.

⁴ Especialista de I Grado en Medicina Interna, Máster en Toxicología Clínica.

⁵ Máster en Farmacología Experimental.

⁶ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.

⁷ Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular, Académico Titular.

de la organización con un perfeccionamiento continuo. El Plan de Desarrollo Estratégico 2015-2019, muestra objetivos formulados sobre la base de lograrlos con innovación, competitividad y sostenibilidad.⁷

El tercer objetivo estratégico se está relacionado con lograr la internacionalización de los servicios mediante el fortalecimiento de las relaciones de cooperación con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros organismos internacionales. Además de la expansión de las relaciones internacionales de cooperación con otras ARN y entidades nacionales y extranjeras afines. La cooperación tiene como base la Resolución CD50.R9 del Consejo Directivo de la OPS “Fortalecimiento de las Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos y Productos Biológicos”(2010) y el plan de desarrollo estratégico de la Red PARF(2014-2020) y está dirigida a promover la convergencia regulatoria con las ARN de referencia y establecer acuerdos de cooperación y de reconocimiento mediante el diálogo y la confianza en la madurez de sus sistemas de regulación, y con otros países en la Región mediante la colaboración, el intercambio de experiencias e información en los procesos de regulación sanitaria.⁷

En este contexto, se desarrolló este programa de actividades en el intercambio entre el CECMED y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la República Argentina, durante los meses de febrero-abril de 2017, en materia de farmacovigilancia, con el propósito de garantizar en ambos países el acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad y contribuir a mejorar la salud de la población.

El objetivo del presente trabajo es describir las actividades realizadas durante el intercambio técnico de farmacovigilancia entre Cuba y Argentina y las perspectivas futuras de trabajo conjunto.

PROGRAMA DE ACTIVIDADES

En ANMAT, se realiza la residencia postbásica en “Seguridad y Eficacia de Medicamentos”, considerada una instancia de formación en servicio. La resolución 1993/2015 del Ministerio de Salud de este país, en su artículo No. 27 contempla la posibilidad de realizar un intercambio técnico fuera del territorio nacional. Con la premisa de que el objetivo final de la formación sea contribuir a mejorar la salud de la población argentina.⁸

Durante ocho semanas, se desarrolló esta actividad, en la Sección de Vigilancia Postcomercialización del Departamento de Inspección y Vigilancia del CECMED,⁹ para lo cual se desarrolló un programa de actividades. El mismo incluyó el intercambio con los especialistas de las áreas de calidad, farmacovigilancia de medicamentos y eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización,

importaciones/exportaciones, toxicovigilancia, Unidad de Información y Vigilancia de medicamentos herbarios y homeopáticos. También se programó una visita al Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Otras actividades realizadas fueron la asistencia al Consejo Científico de la Autoridad, la interacción con la comunidad y con profesionales de la salud de otros países en jornadas científicas.

Previo a los encuentros con los especialistas, y durante los mismos, se realizó la lectura de la normativa vigente, se discutió sobre la necesidad de cambios en algunas de ellas a la luz de los avances en la materia. Se consideraron aspectos tanto teóricos como prácticos ante la ocurrencia de cualquier problema relacionado con el uso de los medicamentos comercializados, fraudulentos o vacunas, investigaciones, manejo de riesgo y comunicaciones derivadas de los mismos.⁹⁻¹²

PUNTOS CLAVE DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD DE CUBA

El Sistema Nacional para la atención de la Salud (SNS) en Cuba se caracteriza por ser gratuito, público, con una visión netamente preventiva, de cobertura nacional y basado en la Estrategia de Atención Primaria de la Salud. La producción y distribución de medicamentos no es lucrativa y no existe su promoción comercial.¹³

Son elementos de importancia para su funcionamiento en todo el territorio, la división en niveles de atención y la red de farmacias. Existe un Programa Nacional y un Cuadro Básico de Medicamentos que se actualiza cada año. Cuenta además con un Formulario Nacional de Medicamentos, una extensa Red de Farmacoepidemiología y el trabajo de los Comités Farmacoterapéuticos.¹⁴⁻¹⁸

El Sistema Cubano de Farmacovigilancia consta de dos componentes, uno pasivo, formado por la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia y Red de Farmacoepidemiología del MINSAP, y otro activo, constituido por especialistas de la Sección de Vigilancia Postcomercialización del CECMED y la red de puntos focales de la ARN que utiliza la estrategia de vigilancia centinela. Existe una base de datos nacional donde se registran anualmente más de 150 reacciones adversas a medicamentos (RAM) por millón de habitantes, para su gestión y toma de decisiones reguladoras.¹⁰

PARTICIPACIÓN EN JORNADAS CIENTÍFICAS

El intercambio incluyó la asistencia a dos jornadas científicas, “Farmacovigilancia y Terapéutica” en un centro de atención de tercer nivel, y “Uso racional y seguro de Antimicrobianos” organizada de forma conjunta con el MINSAP y la industria farmacéutica.

Jornada Científica Farmacovigilancia y Terapéutica

La Red de Farmacoepidemiología, en sus años de existencia, ha alcanzado importantes logros, entre ellos, disminuir el uso de medicamentos con una relación beneficio- riesgo dudosa y aumentar la prescripción de otros de eficacia y seguridad demostrada. Ha estimulado la notificación de reacciones adversas a los medicamentos y realizado numerosas investigaciones que definen los patrones de utilización de medicamentos; también ha diseñado políticas de intervención para mejorar la calidad de los tratamientos, donde la población pediátrica como grupo de edad especial, tiene una importancia vital en este tipo de accionar.³

Es fundamental, por lo tanto, la constante revisión de estas temáticas, motivo por el cual se participó en este taller de alcance nacional, dirigido no solo a la actualización sino además al debate. El propósito fue elevar el nivel científico de los profesionales sanitarios, en particular aquellos que laboran en la Red Cardiopediátrica Nacional en temas de Farmacoepidemiología. La Jornada sesionó dos días en una institución del tercer nivel de atención, “El Centro de Diagnóstico y Tratamiento de Pediatría William Soler”.

Jornada científica para el uso racional y seguro de los Antimicrobianos. Experiencias a compartir en diferentes escenarios

Esta jornada se desarrolló debido al aumento progresivo de la aparición de resistencias bacterianas en todo el mundo. Las infecciones por bacterias resistentes no son solamente un problema individual sino también un problema social de extraordinaria relevancia sanitaria, ya que se asocian con un mayor número de fracasos terapéuticos, una mayor morbilidad y mortalidad y un costo más elevado del tratamiento. Estos problemas han aparecido tanto en la atención primaria como hospitalaria.^{19,20}

La jornada tuvo como objetivo general, contribuir a la formación de conocimientos y habilidades en los profesionales de la salud pública y la industria farmacéutica sobre relación beneficio-riesgo en la selección y uso racional de antimicrobianos.

Sesionó durante dos días y contó con la participación de profesionales de la asistencia médica y la Industria Farmacéutica cubana. Se realizaron conferencias, mesas redondas y exposición de temas libres relacionados con la utilización de este grupo farmacológico en los tres niveles de atención sanitaria, la situación mundial sobre la resistencia bacteriana y los peligros para el futuro venidero, además, el rol fundamental de los médicos y la necesidad de mejorar y modificar su práctica en relación con el uso racional de los antimicrobianos.

Otras actividades realizadas fueron la discusión y análisis con profesionales del CECMED, sobre experiencias del

trabajo de farmacovigilancia en Cuba, tanto por métodos activos como pasivos, en diferentes provincias del país.

CURSOS RECIBIDOS

El intercambio incluyó la participación en dos cursos, acreditados por la Escuela Nacional de Salud Pública de Cuba, sobre temas específicos como Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Farmacovigilancia orientada a la industria.

El curso “Informes Periódicos de Seguridad de los Medicamentos durante la postcomercialización”, se acreditó con una duración de 144 horas, con alcance nacional y con el objetivo de aplicar conocimientos especializados de seguridad de los medicamentos para el análisis del beneficio-riesgo, con alto nivel científico técnico, mediante actividades de la farmacovigilancia.

Por su parte el curso “Farmacovigilancia orientada a la industria desde el ámbito regulador”, dirigido a médicos, licenciados en ciencias farmacéuticas, en tecnología de la salud, ciencias biológicas, y cualquier otro personal afín, dedicado a la farmacovigilancia en la industria farmacéutica. También de alcance nacional y con una duración de 48 horas. El objetivo general propuesto fue capacitar a los especialistas de esta industria en la actividad de farmacovigilancia, a través de conocimientos teóricos, prácticos y metodológicos actualizados, que le permitan desarrollar habilidades para su desempeño en la actividad de vigilancia. En este caso, se impartieron conferencias en la sesión de la mañana y se reservó la sesión de la tarde para actividades prácticas, se orientaron actividades que representaron las áreas de trabajo de los cursistas, y luego los resultados se discutieron en técnica grupal.

Los encuentros y cursos mencionados, permitieron el intercambio con diferentes actores como funcionarios del MINSAP, profesionales de la salud, la industria y la Autoridad Reguladora.

COMENTARIO FINAL

Entre los contenidos revisados, destaca el importante papel de la Autoridad Reguladora cubana con la permanente farmacovigilancia activa a través de la Red de Puntos Focales, el constante análisis de la pertinencia de los estudios postautorización y otras investigaciones realizadas por la industria, basadas siempre en las necesidades de salud de la población. Se destacaron también las inspecciones de farmacovigilancia realizadas a las empresas farmacéuticas para dar cumplimiento a la regulación de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria y la constante capacitación en esta rama tanto a los profesionales de la salud como de la industria. El programa de reporte activo y directo de las reacciones adversas a medicamentos por pacientes y el manejo de las señales en farmacovigilancia fueron aspectos relevantes durante el intercambio.

Como actividad final se establecieron las principales semejanzas y diferencias entre los Sistemas de Farmacovi-

lancia cubano y el argentino, con una propuesta de acciones individuales y otras puntuales de colaboración entre ambas autoridades de medicamentos. Sobre estas últimas, se planteó compartir la información de seguridad relevante de los IPS evaluados, boletines de información con novedades y alertas tanto nacionales como internacionales, resultados e información de investigaciones de fallas de efectividad y la experiencia en el desarrollo de la herramienta de reporte *online* entre otras.

Se puede afirmar que este intercambio favorece el vínculo entre los profesionales participantes desde un punto de vista científico, docente, social y regulador.

Agradecimientos

A todos los especialistas del CECMED que participaron en las actividades programadas en el intercambio técnico, en particular a la sección de vigilancia postcomercialización.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farcas A, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O, Bojita M et al. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med.* 2010;2(5):453-7.
2. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med.* 2010;103(6):239-50.
3. Chao A, Ávila J, Debesa F. Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos.* La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 81-97.
4. Herrera Comoglio R, Jones J. Detección y verificación de problemas de seguridad de los medicamentos. En: Herrera Comoglio R, editor. *Farmacovigilancia: hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos.* Córdoba: Raquel Herrera Comoglio Ed; 2012. p. 229-87.
5. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2001.
6. Red de Autoridades en Medicamentos de Iberoamérica. Plan estratégico 2014 -2018. Encuentros de Autoridades Competentes en Medicamentos de los Países Iberoamericanos. El Salvador: EAMI, 2014. Acceso: 15 May 2017. Disponible en: https://www.redeami.net/docs/docs/eami/Plan_Estrategico_Red_EAMI_2014-2018.pdf
7. Plan de Desarrollo estratégico del CECMED, 2015-2019. Innovación, competitividad y sostenibilidad. La Habana: CECMED; 2015.
8. Resolución 1993/2015, artículo No. 27. Ley de Ministerios - T.O. 1992, modificada por Ley N° 26.338. 2015. Buenos Aires: Ministerio de Salud de Argentina; 2015.
9. Hevia RB, Hernández AO, Pereda D, Barban D, Ortega G, Yañez R, et al. Principales resultados del Sistema de Vigilancia post-comercialización de Medicamentos. *Anuario Científico CECMED.* 2012; Año 10:39-53.
10. Jiménez G, Alfonso I. Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Dirección Nacional de Medicamento y Tecnología médica, MINSAP; 2012. Acceso: 20 May 2017. Disponible en <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012>
11. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. Medicamentos de uso humano. Ámbito regulador No. 00-252, 2015. La Habana: CECMED; 2015.
12. Resolución 04-07, Reglamento para la vigilancia de productos farmacéuticos de uso humano durante la comercialización. La Habana: CECMED, 2007.
13. Ley de la Salud Pública y su Reglamento. Ley 41 de la Salud Pública. La Habana: MINSAP; 1988.
14. Programa nacional de Medicamentos VI versión. La Habana: Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnología, MINSAP; 2012.
15. Cuadro básico de Medicamentos 2017. La Habana: Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnología, MINSAP; 2017.
16. Alfonso I, Alonso C, Alonso C, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, et al. *Formulario Nacional de Medicamentos.* 4ta ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014.
17. Modelo cubano de la Red Nacional de Farmacoepidemiología. Promoción del uso adecuado de los medicamentos. La Habana: Editorial Academia; Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; 2008.
18. Furones Mourelle JA, Cruz Barrios MA, Broche Villarreal L, García Milián AJ, López Aguilera AF. Importancia de los comités farmacoterapéuticos en la toma de decisiones en salud. *INFODIR.* 2013;17:103-9.
19. Ugalde-Espiñeira J, Aguirre Gomez JB, Sanjuan López Z, Floristán-Imízcoz C, Elorduy-Otazua L, Viciola-García M. Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Experiencia en un hospital secundario. *Rev Esp Quimioter.* 2016;29(4):183-9.
20. Romero Viamonte K. Impacto farmacoeconómico de la revisión diaria de la prescripción de antibióticos controlados. *Rev Cubana Farm.* 2014;48(1):55-62. Acceso: 14 May 2017. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000100007

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**Instructions to the authors**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

...según otros estudios.^{3,5}

...con la expresión siguiente:⁷

PARTES PRELIMINARES

En la primera página se aportará: el **título** del trabajo (no debe exceder las 15-18 palabras); los nombres de los autores (deberán escribirse completamente y sus apellidos, ordenados según su contribución y en número no mayor de 6 y seguidos de un número volado, a partir del 1 y de forma consecutiva que identifique la filiación de cada autor; las instituciones (no se emplearán las

siglas y tendrán el número volado al principio), sus direcciones postales y teléfonos respectivos, así como los correos electrónicos del autor principal o del encargado de recibir la correspondencia. Si el número de autores fuera mayor de 6, se aclarará por escrito y en hoja aparte, el aporte de cada uno a la investigación o preparación del artículo.

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

A continuación, se aportarán 4 a 5 palabras clave.

Les seguirán los correspondientes abstract keywords.

PARTES DEL CUERPO**Introducción**

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

Métodos

Se presentarán las descripciones generales de todos los recursos utilizados,

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

Resultados

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

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

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

Leyenda, si la tuviera
*cepa de Cuba, **cepa de Australia.

Los datos sobre el crecimiento son aproximados.

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

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

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

Las tablas llevarán un título en la parte superior y sin punto. Ejemplo:

Tabla 1. Actividad antimicrobiana demostrada en plantas

Los cuadros o tablas deberán elaborarse con el editor de tablas de MicroSoft Office WORD y no podrán presentar colores, tonalidades grises, sombras, ni rellenos. Tanto las tablas como las figuras deberán ubicarse al final del trabajo, en forma vertical, numeradas consecutivamente y referidas en el texto, es decir, no se intercalarán

en el artículo. El ancho máximo de las tablas será de 17,5 cm.

No se admiten figuras ni tablas a color, sino en blanco y negro.

Los resultados se escribirán en tiempo pasado.

Discusión

La **discusión** debe aparecer, en los originales, en un apartado diferente de los resultados. Debe contener un análisis de los resultados expuestos dentro de los conocimientos existentes sobre el tema. No deberá repetir en su totalidad la información recogida en los resultados ni en la primera parte del cuerpo del trabajo. En este acápite, los tiempos verbales oscilarán entre el presente y el pasado.

El antepenúltimo párrafo de la discusión contiene las limitaciones de la investigación o revisión. El penúltimo, las conclusiones. El nuevo conocimiento que se deriva de la investigación o revisión realizada.

El último párrafo, recoge las recomendaciones o proyecciones futuras que propone el autor.

PARTES FINALES

Estarán constituidas por la declaración de los conflictos de intereses, los agradecimientos y las referencias bibliográficas. Ejemplo:

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Agradecimiento

Los autores agradecen a los estudiantes----, por su contribución e la recogida de las muestras.

También se agradece a las instituciones que cooperaron o financiaron, a profesionales que también colaboraron pero que no son autores, y otros que los autores consideren. Siempre en un párrafo breve y sencillo.

Referencias Bibliográficas

En la relación final las referencias bibliográficas serán numeradas en el mismo orden en que están citadas en el texto. El número de autores debe ser seis, cuando sobrepasen este valor, se pondrán los seis primeros y a continuación, se escribirá la expresión "et al."

Su descripción (la organización y el ordenamiento de los elementos bibliográficos, así como el uso de los signos de puntuación) se realizará conforme a las normas de Vancouver. Estas normas o requisitos no contemplan las expresiones Ob. Cit., *ibidem*; tampoco admiten las referencias al pie de la página, vinculadas con las acotaciones en el texto.

OTRAS INFORMACIONES

Sistema Internacional de Unidades (SI)

Todos los resultados se expresarán en unidades del SI o en aquellas cuyo uso paralelo esté permitido. En el caso que se necesitara añadir o emplear unidades convencionales, estas se escribirán entre paréntesis.

Abreviaturas y siglas

Las abreviaturas, siglas y acrónimos deberán ser precedidas por su nombre completo la primera vez que aparezcan en el texto. No figurarán en el título ni en el resumen.

Contribuciones

Los autores pueden enviar o entregar personalmente sus contribuciones a:

M.C. Ing. Aymé Suárez Torra
anuario@cecmecmed.cu; ayme@cecmecmed.cu
Anuario Científico CECMED 2017
Centro para el Control Estatal de Medicamentos,
Equipos y Dispositivos Médicos.
Calle 5ta. A, entre Calles 60 y 62,
Reperto Miramar,
Playa, La Habana, Cuba.