

# ANUARIO CIENTÍFICO CECMED 2018

Año 16

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. Liana 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. Gisela Jiménez López

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

### 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, es responsabilidad exclusiva de los primeros.

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

## **ANUARIO CIENTÍFICO CECMED**

Teléfono: (+53) 7216 4100.  
correo electrónico: [anuario@cecmecmed.cu](mailto: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 #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300.  
Teléf.: (+53) 7 216 4100  
E-mail: [cecmecmed@cecmecmed.cu](mailto:cecmecmed@cecmecmed.cu) web: <http://www.cecmecmed.cu>

## SUMARIO / CONTENTS

### EDITORIAL

#### **Nuevos horizontes de la Reglamentación: Agenda Reguladora CECMED 2019-2020/ 5**

*Rafael Pérez Cristiá*

### ARTÍCULO DE POSICIÓN

#### **Nueva estrategia para el desarrollo de guías de bioequivalencia de antirretrovirales en Cuba/ 7**

*Yamira Suárez Pérez, Danay Díaz Sutherland, Diadelis Remírez Figueredo y Yamile Gutiérrez Antúnez*

### ARTÍCULO S ORIGINALES

#### **Requisitos reguladores para la inscripción de fabricantes legales de equipos y dispositivos médicos/ 15**

*Yamila Cedeño Valdés, Ernesto Suárez Rodríguez, Dunia González del Río, Janette Peña Palomo y Yadira Alvarez Rodríguez*

#### **Prestación de servicios científico-técnicos en la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba/ 21**

*Ileana Triana Ferro, Giset Jiménez López y Carmen Portuondo Sánchez*

#### **Defectos de calidad en productos farmacéuticos asociados a mezclas de diferentes tipos/ 29**

*Beatriz Alfonso Zamora, Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta, Reynaldo Hevia Pumariaga, Grethel Ortega Larrea y Dailen Varona Ramírez*

#### **Resultados de la implementación de las buenas prácticas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica/ 35**

*Giset Jiménez López e Ismary Alfonso Orta*

#### **Vigilancia activa relacionada con la seguridad de los medicamentos desde la Autoridad Reguladora Nacional/ 43**

*Ismay Alfonso Orta, Giset Jiménez López, Alina Martínez Rodríguez, Midsay López Leyte, Patria María Abreu Perú, María Elena Fernández Tablada, Grethel Ortega Larrea y Reynaldo Hevia Pumariaga*

#### **Reacciones adversas mortales a medicamentos notificadas a la Autoridad Reguladora Nacional/ 49**

*Dailen Varona Ramírez, Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta y Sarah Iris Victoria González*

#### **Diseño de un programa para el intercambio de eventos adversos en la región de Las Américas/ 57**

*Dulce María Martínez Pereira, Silvia Delgado Ribas, Arismay Rizo Fernández, Ernesto Alcolea González y Silvia María Cabrera Machado*

#### **Caracterización de materiales de referencia químico para la evaluación de la calidad de los medicamentos/ 63**

*Ambar Nery González Farah, Maydelin Blanco Rodríguez y Liana Figueras Ferradás*

#### **Curso virtual regional sobre regulaciones de dispositivos médicos/ 69**

*Carmen Portuondo Sánchez y Yadira Álvarez Rodríguez*

### EDITORIAL

#### **Regulation new horizons: CECMED Regulatory Agenda 2019-2020/ 5**

*Rafael Pérez Cristiá*

### POSITION PAPER

#### **New strategy to develop specific product bioequivalence guidelines for antiretroviral in Cuba/ 7**

*Yamira Suárez Pérez, Danay Díaz Sutherland, Diadelis Remírez Figueredo y Yamile Gutiérrez Antúnez*

### ORIGINALS PAPERS

#### **Regulatory requirements for the inscription of legal manufacturers of devices and medical equipment/ 15**

*Yamila Cedeño Valdés, Ernesto Suárez Rodríguez, Dunia González del Río, Janette Peña Palomo y Yadira Alvarez Rodríguez*

#### **Provision of scientific-technological services at the Drug Regulatory Authority of Cuba/ 21**

*Ileana Triana Ferro, Giset Jiménez López y Carmen Portuondo Sánchez*

#### **Quality defects in pharmaceutical products associated with mixtures of different types/ 29**

*Beatriz Alfonso Zamora, Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta, Reynaldo Hevia Pumariaga, Grethel Ortega Larrea y Dailen Varona Ramírez*

#### **Results of the Implementation of Good Pharmacovigilance Practices for the pharmaceutical industry/ 35**

*Giset Jiménez López e Ismary Alfonso Orta*

#### **Active surveillance of the safety of medicines from the National Regulatory Authority/ 43**

*Ismay Alfonso Orta, Giset Jiménez López, Alina Martínez Rodríguez, Midsay López Leyte, Patria María Abreu Perú, María Elena Fernández Tablada, Grethel Ortega Larrea<sup>7</sup> y Reynaldo Hevia Pumariaga*

#### **Fatal adverse drug reactions from the National Regulatory Authority/ 49**

*Dailen Varona Ramírez, Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta y Sarah Iris Victoria González*

#### **Design of a program for the exchange of adverse events in the region of the Americas/ 57**

*Dulce María Martínez Pereira, Silvia Delgado Ribas, Arismay Rizo Fernández, Ernesto Alcolea González y Silvia María Cabrera Machado*

#### **Description of chemical reference materials for the evaluation of the quality of medicines/ 63**

*Ambar Nery González Farah, Maydelin Blanco Rodríguez y Liana Figueras Ferradás*

#### **Regional virtual course on regulations of medical devices/ 69**

*Carmen Portuondo Sánchez y Yadira Álvarez Rodríguez*

**Apuntes acerca del mercado mundial de medicamentos/ 73**

*Javier Eduardo Vázquez Romero*

**Estudio bibliométrico de la producción científica del Anuario Científico del CECMED 2003-2017/ 79**

*Aymé Suárez Torra y Lisette Pérez Ojeda*

**DESARROLLO TECNOLÓGICO**

**Sistema de gestión para la evaluación y capacitación de trabajadores de la Autoridad Reguladora Nacional/ 85**

*Jesús Soto Mitjans, Aymé Suárez Torra y Carmen Portuondo Sánchez*

**INFORME**

**Impacto nacional de las directrices sobre medicina natural y tradicional promovidas por los principales foros regionales/ 89**

*Diadelis Ramirez Figueredo, Niovis Ceballos Rodriguez, Roxana González López y Johann Perdomo*

**Instrucciones a los autores/ 93**

**Some Notes about the Global Market of Medicines/ 73** *Javier*

*Eduardo Vázquez Romero*

**Bibliometric study of the scientific production of the CECMED Scientific Yearbook 2003-2017/ 79**

*Aymé Suárez Torra y Lisette Pérez Ojeda*

**TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT**

**Management system for the evaluation and training for working people of the National Regulatory Authority/ 85**

*Jesús Soto Mitjans, Aymé Suárez Torra y Carmen Portuondo Sánchez*

**REPORT**

**National impact of the guidelines on natural and traditional medicine promoted by the main regional forums/ 89** *Diadelis*

*Remirez Figueredo, Niovis Ceballos Rodriguez, Roxana González López y Johann Perdomo*

**Instructions to the authors/ 93**

## EDITORIAL

### NUEVOS HORIZONTES DE LA REGLAMENTACIÓN: AGENDA REGULADORA CECMED 2019-2020

*La ciencia reguladora se define como una disciplina científica diferenciada que constituye el fundamento científico de las decisiones regulatorias, legislativas y judiciales. Es la ciencia del desarrollo de nuevas herramientas, estándares y enfoques para evaluar la seguridad, eficacia, calidad y efectividad de los productos médicos. La ciencia regulatoria de avanzada proporciona, entre otras, instrucción sobre cómo evaluar las tecnologías emergentes, una mayor predicción sobre el carácter de los medicamentos, y una mejor evaluación del riesgo / beneficio poscomercialización.*

*La regulación de productos para la salud se ha desarrollado y hecho más sofisticada en los últimos años. Nuevos métodos se vienen adoptando con el fin de asegurar su transparencia, evaluar sus impactos y potenciar su implementación de manera eficaz. Una regulación efectiva, implementada de modo flexible, consistente, coherente y proporcional a los objetivos que se quieren alcanzar, resulta una importante herramienta para promover el desarrollo y el progreso de toda la sociedad.*

*De conformidad con la vigencia de las Ciencias Reguladoras en la época actual es imprescindible avanzar con un espíritu emprendedor y creador. La reforma y modernización del marco regulador cubano para los medicamentos, dispositivos médicos y otros productos para la salud, potencializará la industria farmacéutica y biotecnológica en nuestro país, pero para ello es esencial un desarrollo futuro alineado con los objetivos de la agenda reguladora global.*

*El desarrollo estratégico del CECMED será impulsado con la misma visión que ha determinado nuestros enfoques y prioridades, determinados por la innovación, la competitividad y la sostenibilidad, así como el logro de los objetivos estratégicos institucionales – inteligencia organizacional, internacionalización y desempeño eficiente para lograr el bienestar y la protección de la salud de la población.*

*La regulación de productos y servicios para la salud en Cuba demanda de ajustes para su implementación en la práctica así como de la inclusión de las acciones llevadas a cabo en el ámbito nacional e internacional. En este escenario, una regulación eficiente constituye una herramienta indispensable para la política de desarrollo industrial y de comercio exterior del país y los reglamentos que se apliquen tienen que estar alineados con las prácticas recomendadas internacionalmente .*

*Por todo lo anterior, la Agenda Reguladora del CECMED para 2019-2020 contemplará entre sus objetivos fundamentales los siguientes:*

- Acelerar la innovación y racionalización de la reglamentación técnica con base en la ciencia regulatoria de avanzada y vías normativas, para promover el desarrollo de la industria farmacéutica nacional y de la biotecnología y aumentar el acceso a medicamentos seguros y efectivos.*
- Fortalecer la vigilancia activa de los medicamentos para demostrar el adecuado balance beneficio-riesgo y su impacto poblacional.*
- Capacitar y certificar al profesional de asuntos reguladores de la industria farmacéutica nacional.*

*Esperamos que el contenido del Anuario Científico que presentamos en esta edición resulte de su interés, en él se resume solo un grupo de actividades del CECMED en su desempeño como Autoridad Reguladora Nacional y una muestra del quehacer científico regulatorio y nivel profesional de sus especialistas.*

Dr. RAFAEL PÉREZ CRISTIÁ  
Director General



## NUEVA ESTRATEGIA PARA EL DESARROLLO DE GUÍAS DE BIOEQUIVALENCIA DE ANTIRRETROVIRALES EN CUBA

### New strategy to develop specific product bioequivalence guidelines for antiretrovirals in Cuba

Yamira Suárez Pérez,<sup>1</sup> Danay Díaz Sutherland,<sup>2</sup> Diadelis Remírez Figueredo<sup>3</sup>  
y Yamile Gutiérrez Antúnez<sup>4</sup>

#### RESUMEN

El VIH/sida es la pandemia del siglo XXI. Un objetivo de desarrollo sostenible es alcanzar su erradicación en el 2030; para ello, las personas con VIH deben tratarse con medicamentos antirretrovirales de eficacia demostrada. Esta cualidad se logra a través de la bioequivalencia del fármaco de prueba con el medicamento innovador. El objetivo propuesto es mostrar la estrategia desarrollada para la elaboración de guías de bioequivalencia cubanas para medicamentos antirretrovirales que garanticen su calidad, seguridad y eficacia y den respuesta a los esquemas de tratamiento para estos medicamentos. Se seleccionó información de la FDA, EMA, OMS, que ayudaron a elaborar una propuesta de estrategia para el desarrollo de las guías de bioequivalencia, avalada luego por criterio de expertos de la Autoridad Reguladora Nacional. La estrategia consta de forma resumida, de cuatro pasos: 1. Establecimiento de una ruta crítica para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de los antirretrovirales del programa nacional. 2. Actualización de las normativas de bioequivalencia e intercambiabilidad. 3. Establecimiento de guías de bioexención o bioequivalencia específica por productos con prioridad para los antirretrovirales de primera y segunda línea de tratamiento actual en el país. 4. Evaluación de la estrategia a partir de indicadores relevantes. Se elaboraron cinco guías nacionales de bioexención y 11 de bioequivalencia específicas para productos antirretrovirales. Disponer de recomendaciones para estudios específicos de bioequivalencia favorece un proceso de evaluación de antirretrovirales transparente, predecible y científicamente robusto.

**Palabras clave:** Antirretrovirales; bioequivalencia; bioexención.

#### ABSTRACT

HIV/AIDS is the pandemic of the 21st century. A goal of sustainable development is to achieve its eradication in 2030. For this, people with HIV should be treated with antiretroviral drugs of proven efficacy. This quality is achieved through the bioequivalence of the test drug with the comparator drug. The objective we propose is to show the strategy developed for the preparation of Cuban bioequivalence guidelines for antiretroviral drugs that guarantee their quality, safety and efficacy and respond to the current treatment schemes for these medicines. Information was selected from the FDA, EMA, WHO, and others that helped to prepare a strategy proposal for the development of bioequivalence guidelines. This proposal was endorsed by experts from the National Regulatory Authority. Finally, the strategy that consists of a summarized form of four steps was designed: 1. Establishment of a critical route for the demonstration of the therapeutic interchangeability of the antiretroviral of the national program. 2. Updating of bioequivalence and interchangeability regulations. 3. Establishment of guidelines for biowaiver or bioequivalence specific for products with priority for antiretroviral drugs of first and second line of current treatment in the country. 4. Evaluation of the strategy based on relevant indicators. Five national biowaiver guidelines and eleven bioequivalence specific guidelines for antiretroviral products were prepared. Having recommendations for specific bioequivalence studies for antiretrovirals products, favors a process of assessment, by providing a more transparent, predictable and scientifically robust review process.

**Keywords:** Antiretroviral; bioequivalence; biowaiver

<sup>1</sup>Máster en Tecnología y Control de Medicamentos.

<sup>2</sup>Lic. en Ciencias Farmacéuticas.

<sup>3</sup>Doctor en Ciencias Farmacéuticas.

<sup>4</sup>Ingeniera Química.

## INTRODUCCIÓN

El VIH / sida es la pandemia del e siglo XXI, para hacerle frente a la misma, uno de los objetivos de desarrollo sostenible es alcanzar el 90-90-90 para el 2020 y su erradicación total para el 2030. El 90-90-90 es una manera de expresar objetivos ambiciosos prioritarios en la lucha contra la pandemia, lo cual implica que el 90 % de las personas infectadas por VIH sean diagnosticadas, que el 90 % de estas tengan acceso a la terapia antirretroviral de calidad, seguridad y eficacia aceptables y que 90 % tratadas tengan una supresión de la carga viral.<sup>1</sup>

### Situación de la epidemia en Cuba

En Cuba al cierre del 2017 existían un total de 27 601 casos de sida. La prevalencia de VIH en población de 15 a 49 años es de 0,29 %: en hombre; 0,46 % y en mujeres 0,12 %. La cascada de continuo de tratamiento y prevención del VIH, es una representación visual de las personas diagnosticadas con VIH, enlazadas a una terapia antirretroviral y con carga viral suprimida. Una proporción alta de personas con carga viral indetectable, es un indicador de éxito de la terapia antirretroviral en la prevención en la transmisión del VIH y un componente importante para disminuir la incidencia de la enfermedad. La meta de los 90-90-90 para el 2020 se centra en determinadas etapas de la cascada de continuo de tratamiento y prevención del VIH, donde uno de los objetivos es el acceso a la terapia antirretroviral y su efectividad por reducción de la carga viral en las personas infectadas.<sup>2</sup>

Para dar respuesta a este objetivo en Cuba se ha desarrollado con prioridad el programa de antirretrovirales, con vistas a garantizar la salud de los pacientes.<sup>1-4</sup> Sin embargo, a nivel internacional, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS para el 2017, los esquemas de tratamiento han cambiado debido a múltiples factores entre los que se destacan la resistencia que pone en tela de juicio la eficacia del tratamiento y seguridad o toxicidad de las terapias antirretrovirales.<sup>5,6</sup> Debido a estos cambios los tratamientos de primera línea internacionales recomendados por la OMS en el 2017 no coinciden en su totalidad con los tratamientos de Cuba. Aunque se han introducido en el país una serie de medicamentos antirretrovirales, estos no responden en su totalidad a las necesidades actuales de tratamiento antirretroviral por lo que se debe incrementar el arsenal terapéutico disponible.

El CECMED, Autoridad Reguladora de Medicamentos, a través de la función de registro garantiza que los medicamentos de calidad, seguridad y eficacia y de balance beneficio /riesgo favorable, accedan al mercado. Para ello, se deberá presentar información de respaldo conforme con los requisitos vigentes. En los medicamentos multi-origen la demostración de su eficacia se realiza a través de la demostración de la intercambiabilidad terapéutica

con el innovador.<sup>7,8</sup> La intercambiabilidad terapéutica es la piedra angular para garantizar seguridad y eficacia porque demuestra que el medicamento de prueba libera la dosis en igual extensión y magnitud que el medicamento de referencia, o sea es bioequivalente y por tanto intercambiable en la práctica médica. Aunque esto puede demostrarse a partir de estudios *in vivo* o *in vitro*, en el momento actual en Cuba para los antirretrovirales, de acuerdo con el anexo 3 de la Regulación 18-2007 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del CECMED, solo sería aceptable la presentación de estudios *in vivo* exclusivamente.<sup>8</sup> La Autoridad Reguladora de Medicamentos dispone de un proyecto de “Fortalecimiento del marco regulador de la bioequivalencia en Cuba” y como parte de él, se encuentra en fase de revisión y actualización los aspectos referidos a la demostración de intercambiabilidad terapéutica, con énfasis en los medicamentos priorizados como es el caso de los antirretrovirales.

Por todo lo anterior, en este trabajo se establece como objetivo, mostrar la estrategia desarrollada para la elaboración de guías de bioequivalencia cubanas para medicamentos antirretrovirales que garanticen su calidad, seguridad y eficacia y den respuesta a los esquemas de tratamiento vigentes para estos medicamentos.

### ACTIVIDADES CUMPLIDAS

Se realizó una extensa búsqueda para recopilar regulaciones, guías, circulares, declaratorias, publicaciones relevantes, resúmenes de foros y eventos, entre otros documentos, relativos a la situación actual del VIH/sida y tratamientos actuales recomendados en las guías clínicas de la OMS y en Cuba y la demostración de intercambiabilidad terapéutica, tanto guías generales como específicas por productos. Esencialmente se tomaron como referencia las regulaciones y documentos normativos emitidos por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América (US FDA), Agencia de Evaluación de Medicamentos de Europa (EMA), Organización Mundial de la Salud (OMS) y CECMED. A continuación, se resumen las principales acciones realizadas.

#### Revisión y comparación de las guías clínicas de tratamiento antirretroviral de la OMS

*Consolidated Guidelines On The Use Of Antiretroviral Drugs For Treating And Preventing HIV Infection, 2016; Guidelines On The Public Health Response To Pretreatment HIV Drug Resistance, 2017; Guidelines For Managing Advanced HIV Disease And Rapid Initiation Of Antiretroviral Therapy, 2017* y los protocolos nacionales de tratamiento de HIV, con respecto a la primera, segunda y tercera línea de tratamiento actuales.

## Caracterización y análisis de los medicamentos antirretrovirales

Para eso se analizaron los estudios de bioequivalencia presentados durante el registro o solicitudes de autorización de ensayos clínicos, reportes públicos de evaluación, monografías de bioexención de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), resúmenes de las características del producto de antirretrovirales del cuadro básico de medicamentos. Se establecieron los siguientes indicadores: origen del producto (nacional o importado), clasificación biofarmacéutica, existencia de monografía para bioexención y existencia de guía de bioequivalencia específica en FDA, EMA o la OMS, características farmacocinéticas del medicamento, y tipo de estudio recomendado (bioexención o bioequivalencia).

### PREMISAS PARA EL DESARROLLO DE GUÍAS DE BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES EN CUBA

Con el conocimiento de los esquemas actuales de tratamiento antirretroviral y la caracterización de los medicamentos antirretrovirales, se definió una estrategia que consta de cuatro pasos fundamentales, en los que se definió primeramente la ruta crítica para demostrar la intercambiabilidad terapéutica y posteriormente se incluyó la elaboración de las guías de bioexención y bioequivalencia producto-específico nacionales, en correspondencia con la opción de realizar estudios *in vitro* o *in vivo*. De acuerdo con el Proyecto para el “Fortalecimiento del marco regulador de la bioequivalencia en Cuba”, en el cual se estableció por primera vez, el formato y contenido de las guías de bioexención y bioequivalencia específicas por productos a nivel nacional. Se elaboraron los anteproyectos de guías de bioexención o bioequivalencia para los antirretrovirales del Cuadro Básico de Medicamentos. Finalmente, se circuló la propuesta entre expertos internos miembros del grupo de la Sección de Medicamentos I del CECMED.

### Revisión y comparación de las guías clínicas de tratamiento antirretroviral de la OMS y los tratamientos nacionales

Se pudo apreciar que en el 2016 se introdujeron toda una serie de cambios en las guías clínicas de la OMS, entre los que se destacan la inclusión en la primera línea, no incluidos en los protocolos nacionales, de fármacos para el tratamiento de adolescentes y adultos como alternativas para iniciar el tratamiento antirretroviral. Estos son: Dolutegravir y el Dolutegravir/ Emtricitabina/Tenofovir y Tenofovir, Lamivudina o Emtricitabina y Efavirenz

400 mg/día, Además, la discontinuidad de la Estavudina como tratamiento de primera línea.<sup>2-6</sup>

### Programa Nacional de medicamentos antirretrovirales

En Cuba se han introducido 15 medicamentos antirretrovirales de producción nacional, con vistas a sustituir importaciones y garantizar el tratamiento de la población cubana. Se presentan en detalle en la tabla 1.

**Tabla 1.** Antirretrovirales nacionales introducidos por año

Medicamento introducido	Año
Didanosina 100 mg, tabletas masticables Estavudina 40 mg, cápsula Lamivudina-150 mg, tabletas revestidas	2000
Indinavir-200, cápsulas Zidovudina-300 mg, Tabletás Zidovudina 200 mg, inyectable	2002
Nevirapina 200 mg, tabletas Zidovudina 250 mg, cápsula	2003
Zidovudina 50 mg/5 mL, solución oral	2008
Triviral@30 mg, tabletas revestidas Triviral@ 40 mg, tabletas revestidas Efavirenz-50 mg, cápsulas	2009
Saquinavir 200 mg, cápsulas	2010
Efavirenz-200 mg, cápsulas Abacavir 300 mg, tabletas revestidas	2014

Aun cuando existen medicamentos de producción nacional que cubren ciertas necesidades de tratamiento, existe una parte de estos medicamentos que sigue siendo proporcionada y financiada por el fondo global. Los esfuerzos realizados en Cuba para hacer frente a la pandemia del VIH, articulados en el programa cubano para la prevención y tratamiento de VIH/sida han tenido frutos positivos, lo que se demuestra en la selección de Cuba en el 2015 como “país en transición”. La transición, es el mecanismo por el cual un país progresa para asumir completamente (recursos, capacidades técnicas y de implementación) sus programas de salud independientemente del apoyo de donantes. Así en el momento actual Cuba continúa en el proceso de introducir otros antirretrovirales de producción nacional, los cuales deben diseñarse teniendo como perfil objetivo de calidad o como también se le conoce en inglés por (*Quality Target Product Profile*) desarrollar una formulación similar al innovador.

En virtud de la regulación 18-2007 Estudios de bio-disponibilidad y bioequivalencia vigentes (anexo No. 3) todos los antirretrovirales deben demostrar su intercambiabilidad con el medicamento innovador a partir de estudios *in vivo*.<sup>8</sup> Sin embargo, dado que algunos de estos medicamentos son elegibles para bioexención basadas en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), se propone, en este trabajo, un enfoque más racional, sin detrimento de la calidad, seguridad y eficacia de los fármacos y en total convergencia con las mejores prácticas reguladoras actuales.

#### **Caracterización y análisis de los medicamentos antirretrovirales**

De acuerdo con el SCB, un ingrediente farmacéutico activo (IFA) es de la Clase 1, si es de alta solubilidad y alta permeabilidad y clase 3 si es de alta solubilidad y baja permeabilidad. La revisión de las monografías de bioexención de la FIP, guías específicas de bioequivalencia de la FDA, OMS, EMA y las bases de datos de medicamentos, arrojaron que corresponden a la clase 1 del SCB: Emtricitabina, Estavudina y Zidovudina, y a la clase 3: Tenofovir, Sulfato de Abacavir, Lamivudina y Entecavir.<sup>9</sup> El resto de los medicamentos antirretrovirales corresponden a las clases 2 o 4 y por tanto, no serían elegibles para bioexención basada en el SCB. Por lo anterior, se puede establecer una estrategia que permita definir la ruta crítica a seguir para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de los antirretrovirales.

#### **ESTRATEGIA PARA EL DESARROLLO DE GUÍAS DE BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES EN CUBA**

Se definió una estrategia para la elaboración de guías de bioequivalencia de medicamentos antirretrovirales que consta de los siguientes cuatro pasos:

1. Establecimiento de una ruta crítica para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de los antirretrovirales del programa nacional de antirretrovirales (bioexención o bioequivalencia).
2. Actualización de las normativas de bioequivalencia e intercambiabilidad con vistas a incluir la opción de la demostración de intercambiabilidad terapéutica de antirretrovirales a través de estudios *in vitro*, en las regulaciones nacionales vigentes.
3. Establecimiento de guías de bioexención o bioequivalencia específica por productos con prioridad a los antirretrovirales de primera y segunda línea de tratamiento actuales en el país y según las tendencias actuales de tratamiento.

4. Evaluación de la estrategia a partir de indicadores relevantes, como es la cantidad de guías elaboradas para cubrir los antirretrovirales incluidos en los protocolos actuales de tratamiento.

#### **Aspectos a actualizar en las normativas de intercambiabilidad terapéutica nacionales con impacto en antirretrovirales**

Los estudios demostrativos de intercambiabilidad terapéutica pueden presentarse al CECMED o bien como parte de la Solicitudes de Autorización de Ensayos Clínicos o bien a través del Registro Sanitario de Medicamentos. De acuerdo con la Regulación 61-2012 “Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano”, para las solicitudes de trámites de inscripción en el Registro Sanitario del CECMED de determinados medicamentos clasificados como categoría C multiorigen, se debe presentar la siguiente información para demostrar intercambiabilidad terapéutica con el innovador: Estudios *in vitro* (perfiles de disolución comparativos) o *in vivo* (bioequivalencia; estudios farmacodinámicos comparativos en humanos o estudios clínicos comparativos).<sup>7</sup> Los antirretrovirales para su registro deben cumplir los mismos estándares de calidad, seguridad y eficacia que el resto de los medicamentos.

Los antirretrovirales multiorigen deben cumplir entre otros requisitos con la demostración de su bioequivalencia con el medicamento de referencia, esto evita la presencia en el mercado de medicamentos con una baja potencia, lo cual constituye una de las principales causas de resistencia al VIH. La base reglamentaria relativa a los estudios de bioequivalencia se encuentran en fase de actualización como parte del proyecto “Fortalecimiento del marco regulador de la bioequivalencia en Cuba” y alguna de ellas forman parte de la Agenda Reguladora del CECMED para el 2018.

Los aspectos relevantes a considerar en estas actualizaciones y con impacto a los antirretrovirales como es el caso del anexo 3 de la Regulación 18-2007 y de los límites de bioequivalencia para medicamentos altamente variables, como es el caso del Raltegravir, se han identificado y comunicado apropiadamente.

#### **Elaboración de guías de bioexención específicas por productos antirretrovirales**

Se reconoce como medicamentos antirretrovirales elegibles para bioexención basadas en el SCB y se elaboraron guías específicas por producto para facilitar el proceso de evaluación de estos medicamentos, clase 1 del SCB: Emtricitabina, Estavudina y Zidovudina, y los correspondientes a la clase 3: Tenofovir, Sulfato de Abacavir, Lamivudina y Entecavir.<sup>9</sup> De lo anterior, se demuestra que la *ruta crítica* a seguir para la demostración de intercambiabilidad terapéutica es la opción de bioexención basada en el SCB para los medicamentos antes mencionados (clase 1 y 3) y el resto

de los antirretrovirales estudios de bioequivalencia *in vivo*.

Entre los aspectos que se consideraron en las guías de bioexención nacionales, basadas en el SCB se encuentran: clasificación SCB, elegibilidad para bioexención, medicamento de comparación propuesto, dosis máxima, selección del biolote, excipientes y ensayo de disolución comparativo.

Con respecto al medicamento de comparación propuesto se seleccionó según el orden de preferencia establecido por la OMS en la TRS 992 Anexo 8 y los medicamentos que aparecen en la Lista de comparadores de la OMS según la TRS 1003 Anexo 5, en conformidad con la regulación vigente para medicamentos de categoría C, mientras que para medicamentos que se utilizan históricamente en el país, plantea que se utilice de comparador el líder del mercado cubano, esto último no fue considerado y se siguieron los casos del 1 al 4 que se plantearon en la publicación “*Global Harmonization of Comparator products for bioequivalence studies*”, para evitar el biocreep.<sup>10</sup>

Los medicamentos elegibles para bioexención basada en el SCB no deben ser de estrecho margen terapéutico y no deben presentar excipientes que puedan causar problemas en su formulación o de estar presente, deben estar en iguales cantidades que el producto de referencia, además, deben tener características especiales en cuanto a la disolución del producto terminado.

Por ejemplo, se utilizarán lotes preferiblemente industriales, de no existir, pudieran ser lotes pilotos lo más cercanos al industrial, con métodos de producción que simulen a este, o 1/10 del industrial o 100 000 tabletas o cápsulas, lo que sea mayor. El contenido o potencia debe ser cercano al 100 %. Entre el producto de referencia y el de ensayo la diferencia de concentración no deberá ser superior al 5 %.

En relación a los excipientes, el producto de ensayo y el de referencia deben contener cantidades similares o iguales excipientes a los del producto de comparación para medicamentos clase 1 del SCB y cantidades iguales para la clase 3 del SCB. Los excipientes que afecten la biodisponibilidad serán utilizados con cuidado y de estar presentes, deberán ser iguales cualitativa y cuantitativamente a los del producto de comparación. Ejemplos de excipientes que pueden causar problemas lo constituyen los edulcorantes: manitol, sorbitol; los tensoactivos (aniónicos, catiónicos, no iónicos o Zwitterión). Entre los *aniónicos*: dodecil sulfato de sodio (SDS, por sus siglas en inglés; o lauril sulfato de sodio, SLS, por sus siglas en inglés), Sales biliares (desoxicolato de sodio, colato de sodio), *catiónicos*: bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB, por sus siglas en inglés), bromuro de hexadeciltrimetilamonio (HTAB, por sus siglas en inglés), cloruro de metilbencetonio (Hyamine™); *no iónicos*: polisorbatos (Tween™), ésteres de sorbitán de polioxietileno, octoxinol (Triton X1 00™), N-óxido de N,N-dimetildodecilamida, Brij 721, aceite de ricino polioxilado (Cremophor™), Nonilfenol etoxilado (Tergitol™), ciclodextrinas, éter polioxil 1 O laurílico; zwitterión: óxido de lauril dimetil amina (óxido de dodecildimetilamina, DDAO, por sus siglas en

inglés) y lecitina. Así como otros excipientes tales como el pirofosfato sódico ácido, chitosanes, vitamina E TPGS, (TPGS 1000), pluronics y el PEG 4000.

Los fabricantes serán responsables de demostrar que se alcanza una disolución rápida para medicamentos de la clase 1 del SCB (más del 85 % en 30 minutos) o muy rápida (más del 85 % en 15 minutos) para medicamentos de la clase 3 del SCB, así como la similitud de los perfiles de disolución en los tres medios de pH relevantes.

El desarrollo de guías específicas por producto favorecería un espacio para el análisis y caracterización de los medicamentos genéricos de síntesis química priorizados, donde se considere la aplicación de los criterios establecidos en las normativas actuales en el contexto particular, de manera que se realice una evaluación crítica de los riesgos en tres áreas fundamentales: riesgo de bioinequivalencia entre la formulación de prueba y de referencia debido a excipientes o proceso productivo; riesgo de aprobar un producto de acuerdo con el SCB, cuando en realidad si el mismo es comparado en un estudio *in vivo* fallaría en cumplir los estándares de bioequivalencia y riesgos para el paciente en términos de salud individual y pública. Todo ello permitió disponer por primera vez en Cuba de guías específicas por productos para desarrollar estudios de perfiles de disolución comparativos (*in vitro*) para la aprobación de una nueva formulación del medicamento objeto de análisis, especificándose además los aspectos relevantes para el diseño del estudio.

La aplicación de la bioexención a los antirretrovirales es factible con un ahorro de recursos y sin detrimento de la calidad del proceso de evaluación de los mismos.<sup>9-11</sup> Su aplicación implica un ahorro de 700 000 dólares americanos con respecto al estudio de bioequivalencia *in vivo*, además de una serie de costos indirectos como es el tiempo requerido para la realización del estudio más de seis meses de un estudio *in vivo* contra días de un ensayo *in vitro*, el riesgo de fallo del estudio *in vivo* es de una proporción de 1/10 y puede llegar a ser mayor en medicamentos altamente variables y por último, la calidad de un producto que pasa satisfactoriamente el ensayo *in vitro* es superior, dado que el medicamento es retado en múltiples pH, mientras el ensayo *in vivo* se hace en situaciones altamente controladas que no necesariamente reflejan la vida real.

La experiencia en el uso clínico de los antirretrovirales ha permitido que algunos de estos como la zidovudina que en sus inicios era considerado medicamento de dosis crítica, en la actualidad no se considere de estrecho margen terapéutico. Recientemente, se ha visto como la estavudina fue removida de la primera línea de tratamiento por su conocida toxicidad metabólica.<sup>6</sup> Sin embargo, por las reacciones adversas que provocan algunos medicamentos antirretrovirales, existe en la actualidad quienes prefieren aplicar exclusivamente estudios *in vivo*.

Así pueden verse diferencias regulatorias, por ejemplo,

mientras que para la precalificación de medicamentos de la OMS es posible aplicar una bioexención para la emtricitabina sin necesidad de aportar datos para clasificar el IFA como clase 1 del SCB, en la FDA se establecen 2 opciones: bioexención basada en el SCB para todas las fortalezas o dos estudios de bioequivalencia *in vivo* en ayunas y con comidas (200 mg, en voluntarios sanos y medición de fármaco padre).<sup>13</sup>

### Guías de bioequivalencia específicas por producto para antirretrovirales

Evidentemente, algunos antirretrovirales clase 2 o 4 del SCB o que no cumplen con los requisitos de excipientes o de disolución requeridos, deberán presentar estudios *in vivo*.<sup>13-22</sup> Para facilitar el proceso de evaluación de estos antirretrovirales se han elaborado guías de bioequivalencia producto- específico, donde se consideran aspectos tales como: clasificación biofarmacéutica, fortaleza, farmacocinética, diseño del estudio, consideraciones analíticas y evaluación de la bioequivalencia. A partir del formulario de guía de bioequivalencia elaborado como parte del proyecto de “Fortalecimiento del marco regulador para la bioequivalencia en Cuba”, se elaboraron por primera vez las guías de bioequivalencia nacionales para los antirretrovirales correspondientes al Cuadro Básico de Medicamentos de 2017. En la tabla 2 se muestran las recomendaciones que se derivan de estas guías.

Una vez más, dadas las diferencias regulatorias y la importancia de tratar aspectos específicos a un medicamento en particular, contar con guías nacionales facilita el proceso de registro de estos medicamentos, como es el caso de la combinación a dosis fija de Emtricitabina con Tenofovir disoproxil fumarato. La FDA recomienda dos estudios, en ayunas y con comidas, la fortaleza 200 mg/300 mg, voluntarios sanos, fármaco padre de Emtricitabina y metabolito de Tenofovir, mientras que en precalificación la recomendación es de 1 estudio en ayunas dado que la Emtricitabina puede administrarse con o sin comidas porque su Área Bajo la Curva de concentración ( $AUC_{0-inf}$ ) no se afecta con comidas ricas en grasas y el Tenofovir se administra con comidas en la Unión Europea, pero en Estados

Unidos, se puede administrar con o sin comidas.<sup>17,19,20</sup> La EMA en su guía específica por producto recomienda que se realice un estudio, con comidas, en voluntarios sanos, medición en plasma de fármaco padre de Emtricitabina y metabolito de Tenofovir, aunque en principio se considera la Emtricitabina de clase 1 y el Tenofovir disoproxil fumarato clase 3, se solicita información que avale la solubilidad y permeabilidad de estos IFAs, bien sea a través de experimentos o literatura disponible.

En resumen, siguiendo la estrategia planteada se elaboraron las guías de bioexención correspondientes a los medicamentos clase 1: Emtricitabina, Estavudina y Zidovudina, y los de la clase 3: Tenofovir, Sulfato de Abacavir, Lamivudina y Entecavir, así como las guías de bioequivalencia correspondientes al resto de los antirretrovirales.

Una vez que se encuentren disponibles públicamente esas guías se cubrirán los medicamentos de primera y segunda elección con los cuales se tratan el 99 % de los pacientes en Cuba. En total, se elaboraron cinco guías nacionales de bioexención y once de bioequivalencia específicas para productos antirretrovirales.

En las guías clínicas de 2016 de la OMS se incluyeron en la primera línea para adultos y adolescentes Dolutegravir y este en combinación con Emtricitabina y Tenofovir, porque su asociación con una supresión viral durable, mejora de resultados clínicos, alta tolerabilidad y baja toxicidad.<sup>2,4,6</sup> En el momento actual, se encuentran en fase de elaboración las guías de bioequivalencia de estas nuevas inclusiones de tratamiento de primera línea, los cuales constituyen nuevos medicamentos con una alta barrera a la resistencia, principal reto para cumplir con los objetivos de desarrollo sostenible del milenio para el 2020 en materia de VIH/sida.

Finalmente, la estrategia mostrada para la elaboración de guías de bioequivalencia cubanas para medicamentos antirretrovirales, garantizan su calidad, seguridad y eficacia y da respuesta a las necesidades cambiantes de los esquemas de tratamiento para este tipo de medicamentos. Disponer de recomendaciones para la realización de estudios de bioequivalencia específica por productos, favorece un proceso de evaluación de antirretrovirales de producción nacional transparente, predecible y científicamente robusto.

Tabla 2. Recomendaciones de bioequivalencia por productos para antirretrovirales

Antirretrovirales	Tipo de estudio de bioequivalencia recomendado	Guía de bioequivalencia disponible
Atazanavir/ Ritonavir	Dosis única, cruzado, voluntarios sanos, con comida estándar, determinación de fármaco padre, período de lavado de al menos 7 días.	Si
Efavirenz	2 estudios, con la fortaleza mayor y otro con la menor, dosis única, cruzado, voluntarios sanos, ayuna, determinación de fármaco padre, período de lavado de al menos 28 a 35 días.	Si
Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil fumarato/Efavirenz	1 estudio, en ayunas, a dosis única cruzado, midiendo fármaco padre de emtricitabina y efavirenz y metabolito de tenofovir, período de lavado de al menos 28 a 35 días.	Si
Emtricitabina/Tenofovir	El producto terminado debe tener una disolución rápida (más del 85 % en 30 minutos para la emtricitabina) y muy rápida (más del 85 % en 15 minutos para el tenofovir), de lo contrario deberá presentarse un estudio de bioequivalencia a dosis único, cruzado, con comidas, la fortaleza mayor, midiendo fármaco padre para emtricitabina y metabolito para tenofovir.	Si
Tenofovir	El producto terminado debe tener una disolución muy rápida (más del 85 % en 15 minutos para el tenofovir), de lo contrario deberá presentarse un estudio de bioequivalencia a dosis único, cruzado, con comidas, la fortaleza mayor, midiendo metabolito.	Si
Ritonavir/Lopinovir	Dosis única, cruzado, voluntarios sanos, fortaleza mayor, ayunas, determinación de fármaco padre, período de lavado de al menos 7 días.	Si
Ritonavir	Dosis única, cruzado, voluntarios sanos, ayunas, determinación de fármaco padre, período de lavado de al menos 7 días.	Si
Saquinavir	Dosis única, cruzado, voluntarios sanos, ayunas, determinación de fármaco padre, período de lavado de al menos 21 días.	Si
Nevirapina	Dosis única, cruzado, voluntarios sanos, ayunas, determinación de fármaco padre, período de lavado de al menos 21 días.	Si
Raltegravir	Dosis única, cruzado, voluntarios sanos, ayunas, determinación de fármaco padre, período de lavado de al menos 7 días. Puede ser aceptable un diseño replicado, con Cmax escalada, si se demuestra que es altamente variable.	Si

### Conflictos de intereses

Las autoras declaran que no existieron conflictos de ningún tipo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/sida (ONUSIDA/UNAIDS). 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Suiza. Access: 2018/01/08. Available at: <http://www.unaids.org/en/resources/909090>
- Taller de antirretrovirales 2017. Auspiciado por Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Palacio de las Convenciones, La Habana, Cuba. Estado de la epidemia de VIH/sida en Cuba, 2016. Avances y retos para lograr las metas mundiales para controlar la epidemia de VIH/sida en 2020.
- World Health Organization. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2nd ed. Geneva: WHO; 2016. Access: 2018/01/08. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines-2017/en/>
- World Health Organization. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: WHO; 2016. Access: 2018/01/08. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en/>
- World Health Organization. HIV drug resistance infographics. Geneva: WHO; 2017. Access: 2018/01/08. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines-2017-infographic/en/>
- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach - Second edition. 2nd ed. Geneva: WHO; 2016. Access: 2018/01/08. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>

7. CECMED. Regulación No. 61/2012 Requisitos para el registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. La Habana: CECMED; 2012. Acceso: 08/01/2017. Disponible en: [http://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg\\_61-2012red.pdf](http://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_61-2012red.pdf)
8. CECMED. Regulación No. 18/2007 Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. La Habana: CECMED; 2007. Acceso: 08/01/2017. Disponible en: [http://www.cecmecd.cu/Docs/RegFarm/DRA/EvalDC/Reg/Reg\\_18-07.pdf](http://www.cecmecd.cu/Docs/RegFarm/DRA/EvalDC/Reg/Reg_18-07.pdf)
9. Kugbinga M, Labbugh P, Barends D. Risk analysis in bioequivalence and biowaiver decisions. *Biopharm. Drug. Dispos.* 34: 254-261 (2013). Published online 10 Feb 2013 Wiley Online Library. Access: 2018/01/08. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdd.1831/pdf>
10. Gwaza L. et al. Global Harmonization of Comparator products for Bioequivalence Studies. *AAPS Jorunal.* vol.19 No 3 May 2017.
11. Barbosa. Biopharmaceutics classification system: importance and inclusion in biowaiver guidance. *Brazilian J Pharmaceutical Sci.* Jan./Mar. 2015, vol 51. Access: 2018/01/08. Available at: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1984-82502015000100143](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502015000100143)
12. World Health Organization. Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series, No. 1003, Annex 6, Geneva: WHO; 2017.
13. Foods and Drugs Administration. Guidance on Emtricitabine. Washington. D. C.: FDA; Access: 2018/01/08. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm086241.pdf>
14. World Health Organization. Notes on the design of bioequivalence study: Atazanavir and ritonavir. Geneva: WHO; 2008. Access: 2018/01/08. Available at: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/5%20BE%20ataz-rit\\_Apr2008\\_2.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/5%20BE%20ataz-rit_Apr2008_2.pdf)
15. World Health Organization. Notes on the design of bioequivalence study: Darunavir. Geneva: WHO; 2015. Access: 2018/01/08. Available at: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/14%20BE%20darunavir\\_Oct2015\\_0.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/14%20BE%20darunavir_Oct2015_0.pdf)
16. World Health Organization. Notes on the design of bioequivalence study: efavirenz. Geneva: WHO; 2015. Access: 2018/01/08. Available at: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/18%20BE%20efavirenz\\_Oct2015.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/18%20BE%20efavirenz_Oct2015.pdf)
17. World Health Organization. Notes on the design of bioequivalence study: emtricitabine/tenofovir/efavirenz. Geneva: WHO; 2018. Access: 2018/01/08. Available at: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE\\_emt-teno-efa\\_Jan2018.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE_emt-teno-efa_Jan2018.pdf)
18. World Health Organization. Notes on the design of bioequivalence study: Lopinavir/ ritonavir. Geneva: WHO; 2017. Access: 2018/01/08. Available at: [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE\\_lopinavir-ritonavir\\_Nov2017.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/BE_lopinavir-ritonavir_Nov2017.pdf)
19. Agencia de Evaluación de Medicamentos de Europa. Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil film-coated tablets 200mg/245 mg product-specific bioequivalence guidance. United Kingdom: EMA; 2016. Access: 2018/01/08. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/05/WC500207091.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/05/WC500207091.pdf)
20. Foods and Drugs Administration. Draft Guidance on Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate. Washington. D. C.: FDA; Access: 2018/01/08. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm086240.pdf>
21. Foods and Drugs Administration. Guidance on Efavirenz. Washington. D. C.: FDA; 2008. Access: 2018/01/08. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm086239.pdf>
22. Foods and Drugs Administration. Draft Guidance on Emtricitabine; Tenofovir Disoproxil Fumarate. Washington. D. C.: FDA; 2017; Access: 2018/01/08. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM452763.pdf>

Recibido: 13/04/2018

Aceptado: 06/06/2018

*Yamira Suárez Pérez.* Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300.  
E-mail: [yamira@cecmecd.cu](mailto:yamira@cecmecd.cu)

## REQUISITOS REGULADORES PARA LA INSCRIPCIÓN DE FABRICANTES LEGALES DE EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

### Regulatory requirements for the inscription of legal manufacturers of devices and medical equipment

*Yamila Cedeño Valdés,<sup>1</sup> Ernesto Suárez Rodríguez,<sup>2</sup> Dunia González del Río,<sup>3</sup> Janette Peña Palomo<sup>4</sup> y Yadira Álvarez Rodríguez<sup>5</sup>*

#### RESUMEN

**Introducción:** En la Autoridad Reguladora Nacional la evaluación de fabricantes de equipos y dispositivos médicos se realiza a través del proceso de inscripción, sin embargo, se han identificado brechas en las disposiciones reguladoras y en los procedimientos internos asociados a este proceso.

**Objetivo:** Definir nuevos requisitos reguladores para la inscripción de las diferentes modalidades de fabricantes legales.

**Métodos:** Investigación descriptiva longitudinal realizada en la población de fabricantes inscritos en la Autoridad Reguladora Nacional, entre 2015 y 2017. Se desarrolló una revisión documental y un intercambio con especialistas de otras autoridades reguladoras.

**Resultados:** Se definieron requisitos específicos para las diferentes modalidades de fabricantes, lo que conllevó a la elaboración de nuevos procedimientos documentados dentro del Sistema de Gestión de la Calidad y a la actualización de la disposición reguladora para la inscripción de fabricantes y suministradores. Se capacitaron los evaluadores, fabricantes, suministradores e importadores, según los nuevos requisitos.

**Conclusiones:** Los nuevos requisitos para la inscripción de las diferentes modalidades de fabricantes se definieron por primera vez en Cuba, en América Latina y el Caribe. Estos requisitos permiten a la Autoridad enfrentar con éxito las nuevas formas de comercio surgidas, donde un fabricante legal puede comercializar productos bajo su nombre o marca que han sido fabricados en diferentes sitios, incluso de diversos lugares del mundo.

**Palabras clave:** Fabricantes; equipos y dispositivos médicos; gestión de la calidad; evaluación de la conformidad.

#### ABSTRACT

**Introduction:** In the National Regulatory Authority the evaluation of manufacturers of medical equipment and devices is done through the registration process, however, gaps have been identified in the regulatory provisions and in the internal procedures associated with this process.

**Objective:** Define new regulatory requirements for the registration of different types of legal manufacturers.

**Methods:** Longitudinal descriptive research conducted in the population of manufacturers registered with the National Regulatory Authority, between 2015 and 2017. A documentary review and an exchange with specialists from other regulatory authorities was developed.

**Results:** Specific requirements for the different modalities of manufacturers were defined, which led to the elaboration of new documented procedures within the Quality Management System and the updating of the regulatory provision for the registration of manufacturers and suppliers. Assessors, manufacturers, suppliers and importers were trained, according to the new requirements.

**Conclusions:** The new requirements for the registration of the different modalities of manufacturers were defined for the first time in Cuba, in Latin America, and the Caribbean. These requirements allow the Authority to successfully face new emerging forms of trade, where a legal manufacturer can market products under its name or brand that have been manufactured in different places, including from different parts of the world.

**Keywords:** Manufacturers; medical equipment and devices; Quality management; conformity assessment.

<sup>1</sup>Master en Gestión de la Calidad.

<sup>2</sup>Ingeniero Electrico. Investigador Auxiliar.

<sup>3</sup>Ingeniera Mecánica.

<sup>4</sup>Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.

<sup>5</sup>Licenciada en Información Científico Técnico y Bibliotecología.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, en todo el mundo, muchos fabricantes de equipos y dispositivos médicos comercializan bajo su nombre o marcas, productos manufacturados por otros, estos últimos conocidos internacionalmente como *Original Equipment Manufacturer* (OEM) mientras que los primeros son conocidos como fabricantes *Own Brand Labelling* (OBL).

Existe otra variante en el mercado y son los fabricantes que desarrollan diseños de dispositivos médicos, conocidos por *Original Design Manufacturing* (ODM) que luego contratan la producción.<sup>1</sup> Internacionalmente se están tratando estos temas en los diferentes foros, por parte de organismos internacionales, autoridades encargadas de la regulación de equipos y dispositivos médicos, y los propios fabricantes y suministradores, debido a la controversia existente en relación con las responsabilidades legales de cada una de las figuras que intervienen en el diseño, la fabricación y el suministro de estos productos y las obligaciones que debe asumir cada una. Debido a las responsabilidades vinculadas, la transparencia es necesaria entre todas las partes para garantizar el acceso a toda la información relevante para la demostración de la seguridad, la eficacia y la efectividad de los equipos y dispositivos médicos, por ejemplo un contrato entre OBL y OEM es esencial para aclarar el papel de ambas partes y especificar modos para la comunicación y el acceso a la información crítica.<sup>2-4</sup>

En Europa los organismos notificados y de certificación han modificado sus directivas y han comenzado a dar los primeros pasos para la implementación de requisitos diferenciados para las diferentes modalidades de fabricantes durante los procesos de evaluación de la conformidad.<sup>5-8</sup>

Diferentes organismos internacionales se encargan de trazar las pautas para la convergencia reguladora entre los países, de manera que el comercio se facilite, pero de manera que se asegure la calidad, seguridad y eficacia de los equipos y dispositivos médicos. En este caso se encuentra el *International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF), cuya misión es acelerar estratégicamente la convergencia reguladora internacional, para promover un modelo regulador eficiente y efectivo, para dispositivos médicos, que responda a los desafíos emergentes en el sector, mientras protege y maximiza la salud pública y la seguridad.

El IMDRF plantea que las regulaciones de los países deben especificar la manera en que el fabricante demuestra a la autoridad reguladora que los equipos y dispositivos médicos cumplen con los requisitos reguladores. Otro aspecto de interés que plantea este organismo es que entre los elementos indispensables a tener en cuenta en los procesos de Evaluación de la Conformidad están los Sistemas de Gestión de la Calidad (SGC) y el registro de los fabricantes y sus productos por la autoridad.<sup>9</sup>

Por otra parte la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2016 el Modelo Global de Marco Regulatorio para los Dispositivos Médicos, que incluye los de diagnóstico *in vitro*, con la finalidad de apoyar a sus

Estados Miembros en el aseguramiento de la garantía de la calidad y la seguridad de los dispositivos médicos. Este modelo también incluye como elemento de la evaluación de la conformidad al sistema de gestión de la calidad y recomienda diferentes formas de evaluación según la clase de riesgo del equipo o dispositivo médico.<sup>10</sup>

Cuba, tiene una industria de equipos y dispositivos médicos que se encuentra en desarrollo y ha obtenido importantes resultados, pero es fundamentalmente un país importador de este tipo de tecnología. Desde el 2012 hasta el 2017 se han otorgado en Cuba un total de 1 776 Registros Sanitarios a equipos y dispositivos médicos, de los cuales 94,6 % pertenece a empresas extranjeras.<sup>11</sup>

En Cuba esta evaluación comienza durante el proceso de inscripción de fabricantes y suministradores.

El proceso de inscripción es aquel a través del cual la autoridad reguladora reconoce, mediante una certificación, que el fabricante o suministrador solicitante cumple con todos los requisitos establecidos para la producción o suministro o ambas de equipos y dispositivos médicos, según las normas y regulaciones dispuestas para ello por el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Es indispensable, en esta etapa, identificar el (los) sitio(s) de producción y determinar si los fabricantes evaluados tienen la capacidad para producir, consistentemente, equipos y dispositivos médicos que cumplan con los requisitos esenciales. Esta evaluación previa a los fabricantes evita, posteriormente, emplear esfuerzos innecesarios en la evaluación de los equipos y dispositivos médicos.<sup>12,13</sup>

Los fabricantes y suministradores que pretendan introducir sus productos en el Sistema Nacional de Salud (SNS) deben estar inscritos ante el CECMED. Esto constituye un requisito imprescindible, previo a cualquier solicitud de registro de un equipo o dispositivo médico, y tiene un período de vigencia de hasta dos años.<sup>14,15</sup>

El Reglamento para la Evaluación y el Control Estatal de Equipos Médicos en su capítulo III, establece las pautas para el control regulatorio a los SGC de fabricantes de equipos y dispositivos médicos y en el capítulo IV los requisitos generales para la inscripción de fabricantes, suministradores e importadores de equipos y dispositivos médicos.<sup>12</sup>

A partir de 2016 comenzaron a presentarse en Cuba fabricantes extranjeros con las diferentes modalidades de diseño y fabricación de equipos y dispositivos médicos y los fabricantes nacionales comenzaron a incursionar también en estas variantes de comercialización, lo cual provocó que el CECMED, como Autoridad Nacional, comenzara a investigar sobre este fenómeno e identificó una brecha en las disposiciones reguladoras y procedimientos asociados a estas temáticas en Cuba, que dificultaba el enfrentamiento con éxito de esta nueva situación.

El presente trabajo tiene como objetivo definir, por primera vez en Cuba, requisitos reguladores para la inscripción de las diferentes modalidades de fabricantes legales: OEM, OBL y ODM.

## MÉTODOS

Para el desarrollo de este trabajo se realizó una investigación descriptiva longitudinal en el marco de un proyecto de investigación nacional.

Se llevó a cabo una revisión documental en Google académico, y en los sitios web de autoridades reguladoras, tales como: ANVISA (Brasil), ANMAT (Argentina), COFEPRIS (México), FDA (Estados Unidos), Health Canada (Canadá), PMDA (Japón) y MHRA (Inglaterra).

Se sostuvieron intercambios sobre el tema con especialistas de diferentes autoridades reguladoras y ministerios de salud, mediante un foro de discusión en el marco del Curso Regional sobre Regulaciones en Dispositivos Médicos, en su primera y segunda edición.\*

Para detectar la cantidad de fabricantes OEM, ODM y OBL identificados durante los procesos de inscripción e identificar las brechas regulatorias y de procedimientos internos que posee el CECMED, con relación a este tema se realizaron dos tareas:

1. Revisión del 100 % de los dictámenes de evaluación emitidos por la Autoridad entre 2015 y 2017.
2. Revisión de los documentos regulatorios y procedimientos internos asociados al proceso de evaluación de fabricantes, tales como: Regulación sobre requisitos para sistemas de gestión de la calidad para la fabricación de equipos y dispositivos médicos, ER-11a; Inscripción de fabricantes de equipos médicos, ER-2b y Procedimiento para la inscripción de fabricantes, DOC.05.

## RESULTADOS

La revisión bibliográfica y el intercambio con los especialistas permitieron el estudio de las disposiciones reguladoras de 21 países, 18 de la región de Las Américas; uno de Asia y dos de Europa, incorporar información útil y comprobar la heterogeneidad existente en los programas para la regulación de los equipos y dispositivos médicos, tal como se muestra en el anexo.

La revisión de los dictámenes de evaluación emitidos entre 2015- 2017 para la inscripción de fabricantes extranjeros, proporcionó identificar 15 fabricantes OBL y un fabricante ODM.

De ellos 4 se detectaron durante las auditorías realizadas a las instalaciones del fabricante legal, ya que no fue posible identificarlos desde la evaluación documental y la etapa de preparación de la auditoría, debido a las brechas reguladoras existentes.

En el caso de los fabricantes nacionales, de 20 inscritos actualmente en el CECMED, seis tienen además de los

productos que fabrican en sus instalaciones, variantes de comercialización de productos de fabricantes OEM, bajo sus marcas, lo cual los convierte en fabricantes OBL, para estos casos.

A partir de la revisión de los documentos regulatorios, se actualizó la Disposición Reguladora para la inscripción de fabricantes y suministradores.

Esta nueva versión contiene las diferentes definiciones de fabricantes legales que serán reconocidas por el CECMED: fabricantes originales (OEM), fabricantes propietarios de nombres/marcas (OBL), fabricantes propietarios del diseño (ODM), además de los requisitos diferenciados para cada uno.

Se elaboró un procedimiento documentado para las actividades a desarrollar por los evaluadores durante el proceso de inscripción de fabricantes y suministradores, el cual incluye las actividades relacionadas con los nuevos requisitos reguladores, que no estaban contenidas en ningún otro procedimiento.

Se desarrollaron diferentes actividades de capacitación para divulgar estos nuevos requisitos reguladores y procedimientos, entre ellas, se ofreció una conferencia titulada “Procedimiento para la Evaluación de Fabricantes Y Suministradores de Equipos y Dispositivos Médicos” en el marco del curso de Evaluación de la Conformidad de Equipos y Dispositivos Médicos, con la participación de 14 fabricantes nacionales, un experto del SNS, un importador de equipos y dispositivos médicos, además de la participación de 11 especialistas del CECMED. Se desarrolló también un taller con el sector regulado titulado “Nuevos Requisitos para la Inscripción de Fabricantes y Suministradores”, en este participaron 14 fabricantes nacionales, tres suministradores, un importador, un experto del SNS y 20 especialistas del CECMED.

## DISCUSIÓN

Los países estudiados de Asia y Europa tienen establecido e implementada la evaluación de los establecimientos productores como parte de la evaluación de la conformidad de los equipos y dispositivos médicos. Tienen requisitos diferenciados según las clases de riesgos de los productos y realizan inspecciones o auditorías, tanto a fabricantes nacionales como extranjeros. En Asia, específicamente Japón que fue el país estudiado, las inspecciones o auditorías las realizan sobre la base de la verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación Japonesas, las que coinciden en su texto con el de la ISO 13485. En Europa lo realizan sobre la base de la verificación de los requisitos de la norma ISO 13485.

\* Los países participantes en el foro fueron: Argentina, Uruguay, Colombia, Ecuador, España, Chile, Panamá, Brasil, República Dominicana, Honduras, México, Perú, Venezuela, Belice y El Salvador.

En el caso de los países de la región de Las Américas, la mayoría no cuentan con industrias nacionales desarrolladas, solo tres países tienen una industria nacional desarrollada, lo cual convierte a la Región en importadora de altos niveles de equipos y dispositivos médicos de varias regiones del mundo.

Del estudio se comprueba que los programas para la regulación de los dispositivos médicos en la Región son heterogéneos. Algunos países han implantado sistemas reguladores robustos, mientras que en otros son relativamente nuevos y se encuentran en sus primeras etapas de desarrollo o no han establecido nada al respecto. Muchos países asumen las tecnologías del extranjero sin ejercer control regulatorio sobre ello, otros realizan controles, pero solo a nivel de revisión documental, no tienen establecidos mecanismos que le permitan identificar el sitio original de fabricación y no les realizan inspecciones o auditorías, independientemente de la clase de riesgo a la cual pertenezcan.

Otro aspecto de interés es que de los países de la Región estudiados, los que realizan inspecciones o auditorías lo hacen en su mayoría sobre la base de la verificación del cumplimiento de requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) nacionales, solo uno lo realiza a través de los requisitos de la norma ISO 13485.

Las autoridades reguladoras, a pesar de que realizan una evaluación de los establecimientos productores, y aunque se plantean la necesidad de identificar el sitio de producción, no tienen definidas en sus disposiciones reguladoras las diferentes modalidades de fabricantes legales: OEM, OBL, ODM, solo MHRA (Inglaterra) cuenta en sus disposiciones reguladoras con la definición de estas modalidades y tiene definidos requisitos para cada uno.

En Cuba, el nivel del Programa Regulatorio es alto, en comparación con los países de la Región, está establecida la evaluación de los SGC de los fabricantes como una etapa previa a la evaluación de los equipos y dispositivos médicos, todo como parte del proceso de evaluación de la conformidad.

Esta evaluación de los SGC, para los sitios de producción ubicados en el territorio nacional se realiza, siempre, a través de auditorías reguladoras y para los sitios ubicados en el extranjero el CECMED cuenta con un listado de los equipos y dispositivos que deben ser auditados, sobre la base de la clase de riesgo, ubicación geográfica del sitio de fabricación, experiencias en el uso de los equipos y dispositivos en el SNS cubano, u otros elementos que surjan durante la evaluación. Los fabricantes extranjeros que no son auditados son evaluados a través de la revisión de la documentación solicitada por el CECMED que demuestre que cumple con los requisitos establecidos en las disposiciones reguladoras cubanas para la fabricación de los equipos o dispositivos médicos. La evaluación de los SGC, en Cuba,

se realiza sobre la base del cumplimiento de los requisitos de la norma ISO 13485, esto provocado porque un porcentaje elevado de los productos que se importan provienen de mercados europeos o de otros que poseen marcado CE\* y por tanto SGC certificados según la norma ISO 13485, como es el caso de China e India.

De la revisión de los dictámenes de evaluación para la inscripción de fabricantes se puso comprobar que, sin dudas, se identificaron algunos fabricantes OEM, a partir de los fabricantes legales que fueron presentados a inscripción, pero estos procesos resultaron engorrosos y prolongados por falta de entendimiento entre clientes y evaluadores, debido a que las regulaciones cubanas no contaban con requisitos diferenciados y formularios específicos para la identificación del tipo de fabricante y los sitios de fabricación. Los 4 fabricantes OBL detectados durante las auditorías, se debió a que por carecer del instrumento regulador apropiado, no se pudo identificar esta modalidad a través del formulario de solicitud de inscripción ni de la documentación que lo acompañaba. Solo los auditores pudieron identificarlos como OBL en la revisión del SGC en las instalaciones del fabricante legal, cuando detectaron que para algunos dispositivos médicos existían acuerdos con fabricantes OEM para la comercialización de esos productos bajo sus marcas comerciales y responsabilizarse por ello.

Los autores consideran que pueden existir algunos procesos de inscripción en los que no fueron identificados correctamente los fabricantes legales, y los sitios de producción, debido a las brechas regulatorias que impedían identificar claramente el sitio de fabricación, de ahí que la revisión de los documentos regulatorios existentes tuvo ese propósito: detectar las brechas regulatorias y de procedimientos internos que había en el CECMED para enfrentar con éxito las evaluaciones de las diferentes modalidades de fabricantes de equipos y dispositivos médicos.

Toda la información recopilada durante las revisiones de los programas regulatorios de las diferentes autoridades, la búsqueda bibliográfica realizada y la revisión de los procesos llevados a cabo por el CECMED sirvieron como punto de partida y aportaron los elementos necesarios para solucionar la brecha reguladora identificada durante el proceso de evaluación de fabricantes.

Se definieron nuevos requisitos, por primera vez en Cuba, relacionados con las obligaciones legales de los fabricantes (OEM, OBL, ODM) durante los procesos de evaluación de la conformidad y las responsabilidades de cada uno al poner los productos en el mercado, con independencia de la modalidad bajo la cual intervengan en la cadena, desde el diseño hasta la distribución. Con la actualización de la Disposición Reguladora, ahora el

\* El marcado CE (o marca CE) proviene del francés y significa "Conformité Européenne" o de Conformidad Europea y es una marca europea para ciertos grupos o productos industriales. Fue establecida por la Comunidad Europea y es el testimonio por parte del fabricante de que su producto cumple con los mínimos requisitos legales y técnicos en materia de seguridad de los Estados miembros de la Unión Europea.

CECMED cuenta con el marco legal para la evaluación de las diferentes modalidades de fabricantes (OEM, OBL, ODM) con requisitos diferenciados para cada uno.

La capacitación impartida a fabricantes, suministradores, importadores y especialistas del CECMED facilitará la implementación de los nuevos requisitos y procedimientos para la inscripción de los fabricantes de equipos y dispositivos médicos en sus diferentes modalidades.

A nivel mundial debido a las nuevas tecnologías y tendencias demográficas, dentro de las que destacan el crecimiento de la población de adultos mayores de 60 años y la mayor incidencia de enfermedades crónico-degenerativas, se espera que el consumo de los dispositivos médicos aumente significativamente, dicho desplazamiento de la demanda traerá consigo un aumento de la producción de equipos y dispositivos médicos. Esto unido a las nuevas formas de comercio que han surgido, donde un fabricante legal puede comercializar productos bajo su nombre o marca que han sido fabricados en diferentes sitios, incluso de diversos lugares del mundo, exige un mayor esfuerzo de las autoridades reguladoras para adaptar oportunamente, sus reglamentos, programas, disposiciones u otros, acorde a las nuevas tendencias, de manera que pueda asegurarse que lleguen a la población equipos y dispositivos médicos seguros y eficaces. De aquí que los nuevos requisitos reguladores para la inscripción de diferentes modalidades de fabricantes de equipos y dispositivos médicos permitirán al CECMED enfrentar con éxito este nuevo fenómeno, pues facilita la identificación del sitio de producción y determina si los fabricantes evaluados tienen la capacidad para producir, consistentemente, equipos y dispositivos médicos que cumplan con los requisitos esenciales. Lo anterior puede ser comprobado a través de la realización de auditorías reguladoras.

Los autores recomiendan publicar los resultados de la implementación de los nuevos requisitos reguladores para la inscripción de diferentes modalidades de fabricantes de equipos y dispositivos médicos y generalizar los resultados de esta investigación a otros países de la Región.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Are you considered a medical device manufacturer? Emergo Group. 2008. Access: 2017/12/01. Available at: <https://www.emergobyul.com/blog/2008/05/are-you-considered-medical-device-manufacturer>
2. CE Marking consulting services. CE Marking (CE mark): Manufacturer and its responsibilities. Inglaterra: Wellkang; c1996-2016. Access: 2017/12/01. Available at: <http://www.ce-marking.com/what-is-a-manufacturer.html>
3. Notified Bodies Medical Devices. Conformity Assessment of Own Brand Labelling. Recommendation NB-MED/2.5.5/Rec 5. Alemania; 2006. Access: 2017/12/01. Available at: [https://www.mdc-ce.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/NB-Med/Recommendation-NB-MED-2\\_5\\_5-Rec\\_5\\_Conformity\\_Assessment\\_of\\_Own\\_Brand\\_Labelling.pdf](https://www.mdc-ce.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/NB-Med/Recommendation-NB-MED-2_5_5-Rec_5_Conformity_Assessment_of_Own_Brand_Labelling.pdf)
4. Medicine and Healthcare Regulatory Agency. Own brand labelling and rented products. Reino Unido. Bulletin. 2011;19. Access: 2018/01/20. Available at: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/es-era/documents/publication/con007500.pdf>
5. Adams N. EU Update. Proposed Regulations, Own Brand Labelling, Unannounced Audits. Inglaterra: BSI group; 2012. Access: 2018/02/20. Available at: <https://www.bsigroup.com/meddev/LocalFiles/en-US/Roadshow%20Resources%202015/Fall/EU%20Update%20Proposed%20Regulations%20Own%20Brand%20Labelling%20Unannounced%20Audits.pdf>
6. Regulation for the CE certification according to the medical devices directive. Italia: KIWA; 2017. Access: 2018/02/23. Available at: [http://www.kiwacermet.it/ITA/Contatti/Documents/REG01\\_Regulation%20for%20CE%20certification%20MED\\_rev.7.pdf](http://www.kiwacermet.it/ITA/Contatti/Documents/REG01_Regulation%20for%20CE%20certification%20MED_rev.7.pdf)
7. National Laboratory of Metrology and Assays. CE Marking of Own Brand Label Devices: Manufacturer Benefits and Requirements. Ine-america.com. 2016. Access: 2018/02/23. Available at: <https://ine-america.com/library/news/ce-marking-of-own-brand-label-devices-manufacturer-benefits-and-requirements>
8. Solutions for life science. Bend or break: increased regulatory burden for medical device Own Brand Labelling. Xendo blog. 2018. Access: 2018/02/20. Available at: <https://www.xendo.com/news-blog/blog/70-bend-or-break-increased-regulatory-burden-for-medical-device-own-brand-labelling>
9. Global Harmonization Task Force. Principles of conformity assessment for medical devices. SG1/N78. 2012. Access: 2018/01/20. Available at: <http://www.imdrf.org/docs/ghft/final/sg1/technical-docs/ghft-sg1-n78-2012-conformity-assessment-medical-devices-121102.pdf>
10. World Health Organization. Global Model Regulatory Framework for Medical Devices including in vitro diagnostic medical devices. Geneva: WHO; 2017.
11. Sistema automatizado de registro y seguimiento a equipos médicos [base de datos]. La Habana: CECMED; 2018.
12. Reglamento para la evaluación y el control estatal de equipos médicos. Resolución Ministerial 184/2008. Gaceta Oficial de la República de Cuba, No. 064, [22 Dic 2008]. Acceso: 2017/12/01. Disponible en: [https://www.gacetaoficial.gob.cu/pdf/GO\\_O\\_064\\_2008.rar](https://www.gacetaoficial.gob.cu/pdf/GO_O_064_2008.rar)
13. Suárez Rodríguez E, Alonso Martínez D, González del Río D, Alcolea González E, Fonseca Alonso J, Peña Palomo J, et al. Actualización de la Evaluación de la Conformidad de Equipos y Dispositivos Médicos en Cuba. La Habana: Representación de la OPS; 2017.
14. Centro de Control Estatal de Equipos y Dispositivos Médicos. Regulación sobre requisitos para sistemas de gestión de la calidad para la fabricación de equipos y dispositivos médicos. ER-11a. La Habana: CECMED; 2007. Acceso: 2017/12/01. Disponible en: [http://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/er-11a\\_regulacion\\_de\\_calidad\\_3.pdf](http://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/er-11a_regulacion_de_calidad_3.pdf)
15. Centro de Control Estatal de Equipos y Dispositivos Médicos. Regulación: Inscripción de fabricantes de equipos médicos. ER-2b. La Habana: CECMED; 2000. Acceso: 2017/12/01. Disponible en: <http://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/er2b.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D17>

Recibido: 17/04/2018  
Aceptado: 04/05/2018

Yamila Cedeño Valdés. Centro de Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300.  
E-mail: yamilacv@cecmec.com

## **ANEXO**

### **Generalidades acerca de las disposiciones reguladores de los países estudiados**

De los países de América, dos aún no tienen establecido el registro sanitario, y por lo tanto no realizan ninguna evaluación de fabricantes, uno de ellos importa el 100 % de los equipos y dispositivos médicos que utiliza el país.

De los 19 países que tienen establecido el Registro Sanitario y la Evaluación de la Conformidad cuatro aún no crean un esquema de inspecciones para fabricantes nacionales.

Del total de países estudiados ocho realizan inspecciones a los fabricantes extranjeros de equipos y dispositivos

médicos, como parte de la evaluación premercado, cinco de ellos lo realizan para verificar el cumplimiento de los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación, propias de cada país y tres de ellos lo realiza sobre la base del cumplimiento de los requisitos de la norma ISO 13485. De estos ocho países, cinco se encuentran en la Región de Las Américas y de ellos 4 emplean el esquema de Buenas Prácticas de Fabricación y solo uno el de ISO 13485.

De los 11 países que no realizan inspecciones a los fabricantes extranjeros, todos realizan algún tipo de control sobre los fabricantes o distribuidores de equipos y dispositivos médicos de importación y solicitan Certificados de Libre Venta (CLV), Buenas Prácticas de Fabricación del país de origen, SGC certificado o marcado CE.-

## PRESTACIÓN DE SERVICIOS CIENTÍFICO-TÉCNICOS EN LA AUTORIDAD REGULADORA DE MEDICAMENTOS DE CUBA

### Provision of scientific-technological services at the Drug Regulatory Authority of Cuba

Ileana Triana Ferro,<sup>1</sup> Giset Jiménez López<sup>2</sup> y Carmen Portuondo Sánchez<sup>3</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** La Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba cuenta con un área de prestación de servicios científico-técnicos en proceso de formación y no se han realizado estudios que permitan caracterizar estos servicios.

**Objetivos:** Describir la prestación de servicios científico-técnicos en la Autoridad Reguladora Nacional.

**Método:** La investigación consistió en un estudio descriptivo de corte retrospectivo longitudinal, realizado entre 2014-2016. Se estudiaron variables como tipo de trámite, área evaluadora, clientes e ingresos por servicios prestados.

**Resultados:** Durante el período estudiado, la cantidad de trámites comercializados expresaron crecimiento anual (12,8 %). Predominaron los tramites de registro y se reportó un crecimiento en valor de los servicios prestados, mayor que el observado en la cantidad de trámites realizados (2 667,8 miles de pesos). Se identificaron nuevos servicios como asesorías reguladoras y aprovechamiento de capacidades tecnológicas instaladas. Se reconoció al área de gestión del conocimiento y laboratorios como áreas potenciales para el incremento en la prestación de servicios.

**Conclusiones:** La prestación de servicios científico-técnicos durante el periodo estudiado es positiva; estos, así como los valores resultantes de esta actividad, mantienen la transparencia de la gestión como una característica imprescindible de toda Autoridad Reguladora.

**Palabras clave:** Autoridades reguladoras de medicamentos; servicios comerciales.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The Drug Regulatory Authority of Cuba has a **scientific-technical** area in the process of formation and no studies have been conducted to characterize the services provided by the institution.

**Objectives:** Describe the scientific-technical services provided by the National Regulatory Authority.

**Method:** The investigation consisted of a descriptive study of longitudinal retrospective cut, made in the authority of medicines of the country between 2014-2016. Different variables were studied such as: type of procedures, evaluation areas, clients and income for services rendered.

**Results:** During the period studied, the amount of transactions marketed expressed an annual growth (12.8 %). Registration procedures predominated and a growth in the value of the services provided was reported, greater than that observed in the number of transactions carried out (2 667.8 thousand pesos). New services were identified as regulatory consultancies and use of installed technological capabilities. The area of knowledge management and laboratories were recognized as potential areas for the increase in the provision of services.

**Conclusions:** The provision of scientific-technical services during the period studied is positive; this and the values resulting from their activity, maintain the transparency of their management as an essential characteristic of any regulatory authority.

**Keywords:** Drug regulatory authorities; commercial services.

<sup>1</sup> Máster en Economía de la Salud.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular.

<sup>3</sup> Máster en Economía de la Salud. Profesor Auxiliar.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las ciencias médicas y farmacéuticas ofrecen nuevas posibilidades, fruto de los avances en investigación. Este entorno, implica que todas las personas y las comunidades tengan acceso, sin discriminación alguna, a servicios integrales de salud, adecuados, oportunos, de calidad, a la vez que se asegura que su uso no exponga a los usuarios a dificultades.<sup>1</sup>

Entre las funciones de las Autoridades Regulatoras Nacionales de medicamentos (ARNm) están el establecimiento de normas técnicas y estándares para la producción y comercialización, el otorgamiento de licencias y certificados, inspección de establecimientos de fabricación y canales de distribución, controles de importación y exportación, farmacovigilancia, control de calidad, liberación de lotes de vacunas y de productos derivados de sangre, control de ensayos clínicos y la evaluación y registro de productos, aspectos sobre los cuales se debe informar a los consumidores y a los profesionales de la salud, de modo que conozcan sobre la seguridad de los productos.<sup>2,3</sup>

La sostenibilidad financiera de las ARNm es un factor fundamental en la continua implementación de las diversas funciones de regulación de los medicamentos. Los honorarios cobrados por los servicios reguladores y la subvención del gobierno son dos maneras diferentes de financiar estas instituciones.<sup>2</sup>

De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), las funciones de regulación pueden llevarse a cabo debido a la experiencia adquirida en múltiples fases, el desarrollo y sofisticación del sector farmacéutico, y la disponibilidad de recursos humanos calificados y financiamiento e infraestructura adecuada. Los presupuestos o subvención de los gobiernos a las ARNm son muy disímiles, así mismo los presupuestos otorgados por el Estado varían desde 4 mil millones de dólares en agencias como la FDA de los Estados Unidos hasta 15 millones de pesos en ANMAT de Argentina.<sup>4</sup>

En general, las autoridades reguladoras mantienen pública sus tarifas actualizadas, para los servicios que comercializan, pero existe información limitada, no pública, sobre la formación de sus precios, la ejecución de sus ventas o la organización para el desarrollo de su actividad comercial. Una atribución considerada por el organismo internacional OPS/OMS, como cobrar honorarios por los servicios reguladores, solo se encuentra explícitamente señalada dentro de sus funciones y atribuciones en el caso de Cuba.

La producción de medicamentos, equipamiento tecnológico-médico así como la comercialización de estos productos, están regulados técnica y comercialmente, y sometidos al estricto cumplimiento de buenas prácticas, cuyo licenciamiento y autorización por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) son requisitos indispensables.<sup>5-11</sup> Es precisamente, en estos aspectos que se basan los servicios y trámites que ofrece, a través de los cuales se cumple lo regulado en el país y se retribuyen ingresos a la institución.

Toda la evolución, desarrollo y futuras perspectivas del CECMED han estado sustentados en la preocupación y ocupación del Estado cubano en destinar los recursos necesarios para que ello sea posible. El origen y composición de los recursos financieros para el sostenimiento del CECMED es y se realiza a través de asignación presupuestaria y recaudación de ingresos devengados por servicios prestados.

Entre los mercados de los servicios y trámites que realiza el CECMED se identifican el grupo de las industrias biotecnológica y farmacéutica, que incluyen laboratorios productores de medicamentos, biotecnológicos y vacunas; las empresas importadoras y exportadoras (sus proveedores y clientes) del Sistema Nacional de Salud, y otros centros de investigación y desarrollo sujetos a las regulaciones sanitarias aplicadas en Cuba.<sup>6</sup>

Como una consecuencia de la labor que enfrenta el país dirigida a la actualización del modelo económico cubano, el CECMED comenzó en el 2012, un proceso de identificación y corrección de problemas en su funcionamiento de control y gestión. Ha dado pasos importantes mediante el perfeccionamiento de los precios y el establecimiento de la facturación fuera del área económica. Sin embargo, este último aspecto aún no tenía una interpretación o visión comercial sino que fue el resultado de subsanar un error en la aplicación de las normas de contabilidad vigentes en el país.<sup>12,13</sup>

El proceso además, sirvió para plantearse la necesidad de esta actividad en el CECMED pues aparecieron limitaciones que hasta el momento no se tenían reconocidas, entre ellas, la actualización de la cartera de clientes y el seguimiento, control y proyecciones de las ventas.

A partir de 2015, según informes del área de Economía del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), el CECMED se posicionó entre las principales instituciones nacionales, que soportan los planes de captación de moneda libremente convertible (MLC) de este sector. Este aspecto amplía su horizonte comercial. Los niveles de servicios que se prestan en el CECMED justifican su control y seguimiento; permiten analizar de forma periódica la relación entre niveles de ingresos y pérdidas subsidiadas.

Las acciones a realizar por el área comercial serán esenciales para la captación de ingresos, pues al reconocerse los servicios como mandatarios para la cartera de clientes, se puede conciliar su oferta y demanda, esto facilita establecer pronósticos de ingresos y niveles de actividad, que son la base y el punto de partida para la planificación económica objetiva de la organización en un período. Resulta atractiva toda la relación que se crea a partir de un análisis de los servicios, ya que se observa la interacción y retroalimentación de diferentes áreas: Comercial, Evaluadoras, de Calidad, de Economía y Planificación.

El control sanitario en materia de medicamentos, equipos y dispositivos médicos, paralelo a una acertada gestión comercial, potencia la acción reguladora y se inserta en el ciclo de la mejora continua, donde a partir de la toma de decisiones sustentada en un conocimiento oportuno de la

ejecución de sus servicios como fuentes de financiamiento facilitará una planificación adecuada, con políticas y objetivos definidos.

El CECMED como Autoridad Reguladora única de su tipo en el país, recién cuenta con una área comercial y no se han realizado estudios que permitan caracterizar los servicios que presta la institución para cumplir su misión social, a lo cual se suma un desconocimiento sobre las potencialidades que existen en el centro para prestar otros servicios regulatorios que permitan incrementar sus ingresos.

La presente investigación tiene como objetivo describir la prestación de servicios científico-técnicos en la Autoridad Reguladora Nacional.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, de corte retrospectivo para describir los servicios científico-técnicos regulatorios, ejecutados por el CECMED entre el 1ro de enero del 2014 y el 31 de diciembre del 2016. Se estudiaron variables como tipo de trámite, área evaluadora, clientes y servicios científico-técnicos prestados.

Para la obtención de la información se consultaron las bases de datos del Sistema de Economía Versat Sarasola 2.0.0, específicamente el módulo de Facturación, se revisaron los registros y bases de datos del Sistema Estadístico de las áreas del Recepción y Preevaluación de Trámites, Equipos y Dispositivos Médicos y Laboratorios.

Al compilar la información, se obtuvo la cantidad en unidades y valor comercial de los servicios durante los años seleccionados (mensual y anual). Se describió la actividad de trámites, tipos de trámites, cliente, área evaluadora y servicios científico-técnicos. Los resultados relacionados con valor comercial se expresaron en pesos cubanos (CUP) y pesos cubanos convertibles (CUC), vigentes para el periodo investigado. Se utilizó estadística descriptiva a partir de distribución de frecuencias con valores absolutos y relativos y los resultados se presentaron en tablas y gráficos para su mejor comprensión.

## RESULTADOS

El número de trámites realizados por el CECMED exhibieron una tendencia ascendente en 2015 y 2016 en relación con el año precedente. En la descripción de los servicios totales comercializados por el CECMED durante el periodo 2014-2016, se apreció un incremento en este indicador según años. Se obtuvo un crecimiento del 5,4 % de los trámites en el 2015 respecto al 2014; 11,8 % de crecimiento en el 2016 con respecto al 2015 y 17,8 % en el 2016 con respecto al 2014.

Durante el periodo 2014-2016; se observó un predominio del número de servicios científico-técnicos transferidos equivalentes a CUP en relación con los traspasados en CUC.

Para el CUP se obtuvo un crecimiento de 2,5 % del número de trámites realizados en el 2015 respecto al 2014; 9,9 % de crecimiento en el 2016 con respecto al 2015 y 12,7 % en el 2016 con respecto al 2014. Para el CUC se obtuvo un crecimiento mayor que para el CUP, ya que se encontró un aumento del 13,4 % de los trámites realizados en el 2015 respecto al 2014; 16,8 % de crecimiento en el 2016 con respecto al 2015 y 32,4 % en el 2016 con respecto al 2014.

Sin embargo, hubo irregularidad en el comportamiento de los trámites realizados por meses, donde no fue posible encontrar estacionalidad en ninguno de ellos durante los años de estudio.

En el análisis de los tipos de servicios transferidos según año, se pudo comprobar un predominio de los trámites de registro, de certificaciones, autorizaciones y constancias así como liberación de lotes en cada uno de los años estudiados. Además, en el caso de liberación de lotes hubo una ligera disminución en el 2016 en relación con el 2015. Por el contrario, los trámites de servicios de laboratorio tuvieron un franco ascenso en el 2016 en relación con el año que le antecede.

En cuanto a los servicios transferidos por área evaluadora, analizados según año, se destacaron los realizados en las

**Tabla.** Valor de los servicios anuales según área evaluadora. 2014 - 2016

Área evaluadora	2014		Años 2015		2016	
	No.	%	No.	%	No.	%
Medicamentos. y biológicos	760 715,00	63,1	1 250 471,00	48,9	1 078 902,00	39,8
Dispositivos médicos	243 825,00	20,2	566 262,00	22,2	620 610,00	22,9
Inspección y vigilancia	129 110,00	10,7	569 540,00	22,3	707 340,00	26,1
Laboratorio	5 869,70	0,5	56 385,70	2,2	225 768,44	8,3
Recepción. y pre evaluación	65 425,00	5,4	113 240,00	4,4	78 960,00	2,9
Total	1 204 944,70	100,0	2 555 898,70	100,0	2 711 580,44	100,0

Fuente: Sistema de Economía Versat Sarasola 2.0.0. CECMED. 2017.

áreas de medicamentos y biológicos, los cuales oscilaron entre los 2 580 y los 3 467, con tendencia a la disminución. Le siguió el área de inspección y vigilancia y la de laboratorio, cuyos trámites aumentaron entre el 2014 y el 2016. Por último, el área de dispositivos médicos se mantuvo estable en el número de trámites realizados en el período estudiado y el área de Recepción y pre-evaluación disminuyó de 1 456 trámites en el 2014 a 555 en el 2016.

El valor de los servicios totales distribuidos durante el período de estudio tuvo un incremento importante con diferencia de los valores de 2016 y 2015 con respecto al 2014. Expresado en porcentajes, hubo un crecimiento del 112,2 % en el 2015 con respecto al 2014; 6,1 % de 2016 al 2015 y 125,1 % en el 2016 con respecto al 2014.

El valor de las transferencias anuales de servicios según moneda tuvo un crecimiento sostenido pero se observó una diferencia entre el CUP y el CUC en cada uno de los años estudiados en relación con sus precedentes. Para el CUP hubo un incremento franco de 2014 al 2015 y las cifras se mantienen en el 2016. Sin embargo, para el CUC se observó un incremento mantenido de un año al siguiente, lo que se tradujo en 572 miles de CUC en el 2014 a 1 237 miles de CUC en el 2016.

En los servicios distribuidos en CUP, hubo trámites de todos los tipos con predominio de los de registro en relación con los otros tipos y si bien en el 2015 alcanzaron entradas mayores que en el 2014, como ya hemos mencionado, en el 2016 estas entradas disminuyeron, sin embargo, en las áreas de inspecciones y licencias y servicios de laboratorio, se incrementaron.

El valor de las transferencias por año de los servicios según área evaluadora se muestra en la tabla. Se destacaron las realizadas por las áreas de Medicamentos y Biológicos que ocuparon entre el 39,8 % y el 63,1 % de los traspasos. El área de inspección y vigilancia tuvo un incremento en la contribución a las transferencias en los tres años, pasó del 10,7 % en el 2014 al 26,1 % en el 2016. Se aprecia además, el crecimiento paulatino que va teniendo el área de Laboratorio, que tuvo un incremento en su contribución a las transferencias del 2015 al 2016.

La cartera de clientes totales activos se incrementó año tras año y alcanzó una cifra de 294 en el período del estudio. De ellos, 98 clientes tuvieron una permanencia en los tres años.

En los años de estudio en la cartera de clientes, el 80,1 % de se concentró en ocho países, incluido Cuba.

En los años 2014, 2015 y 2016, la cantidad de clientes que participaron en la colocación de servicios en CUP fue estable y se mantuvo la cifra de 55 clientes en cada año de estudio. En el caso de los clientes que operan en CUC la cifra anual fue creciendo cada año.

## DISCUSIÓN

La elevación en el número de trámites realizados, podría explicarse por las mejoras organizativas y por la instalación

del CECMED en el 2014, en una nueva sede compuesta por un moderno edificio de seis plantas dotado de laboratorios con equipamiento de última generación para su completo funcionamiento. Además, estos resultados son el fruto de los planes estratégicos trazados y de los esfuerzos del CECMED para cumplir con la misión institucional, y la implementación de acciones de gestión por la eficiencia y el empleo racional de los recursos.<sup>5</sup>

El número de trámites que se facturan en CUC y CUP pudiera estar asociado al número solicitado por las entidades nacionales y al desarrollo alcanzado por la industria farmacéutica cubana como parte del proceso de sustitución de importaciones. Este proceso está dirigido a dar respuesta a los problemas y necesidades presentes en el cuadro de salud cubano y a las demandas y prioridades identificadas en el cuadro básico de medicamentos. Por otra parte, en estos años continúa la reestructuración con fusión de plantas productoras de la industria biofarmacéutica cubana, con los correspondientes cambios de titularidad que requieren nuevos registros así como modificaciones en los registros existentes.<sup>14-18</sup>

El mayor crecimiento del número de trámites que se ingresan en CUC observado en los años del estudio, obedece al incremento en los registros de inscripción de equipos y dispositivos médicos. Esta actividad se incorporó físicamente a la nueva sede del CECMED, en el 2014.

Los años 2014, 2015 y 2016 han sido decisivos para el fortalecimiento de la capacidad de regulación de medicamentos y productos sanitarios en Cuba, en los que el conocimiento y la experiencia adquirida han contribuido a consolidar el Sistema Nacional de Regulación que se ubica hoy día como uno de los más avanzados de la región y a nivel mundial.

Los servicios científico-técnicos prestados por el centro según meses, tanto en número como en valor de transferencias, puede estar relacionado con las fluctuaciones del mercado nacional e internacional. Se considera la presencia de factores externos tales como las necesidades de importación del Sistema Nacional de Salud y las potencialidades del mercado exterior y de la industria farmacéutica nacional.

Las solicitudes de trámites están sujetas al tiempo en que los productos no solo se registran, sino al período en que se renuevan, según el Reglamento para el Registro Sanitario de uso humano, aprobado por Resolución ministerial No. 321 del 29 de Septiembre del 2009<sup>14</sup> que plantea que el Certificado de Registro Sanitario correspondiente a un trámite de inscripción, será válido por un período de hasta cinco años contados a partir de la fecha de expedición, al igual que el de Renovación, el cual mantendrá el número de registro inicial. Esto aplica al sector regulado, es decir a los Titulares de autorización de comercialización nacionales y extranjeros.

Así, los laboratorios nacionales están sujetos a una planificación estricta de insumos para la elaboración de sus productos. Cuando existe una falla de la cadena productiva que genera una falta de disponibilidad de medicamentos y otros productos para la salud, se requiere una importación de estos, lo que se revierte en una solicitud de trámite.

Los resultados obtenidos tanto en número de trámites y servicios traspasados en este periodo no permiten establecer tendencias o realizar predicciones; no es posible planificar prospectivamente un ingreso o un aumento de las transferencias por este concepto, pero si es posible analizar, de forma particular los resultados periódicos de cada uno de los servicios científico-técnicos regulatorios a nivel institucional. Su control permite a su vez confeccionar los indicadores de rendimiento de la fuerza laboral.<sup>19</sup>

Se puede establecer una tendencia estable de los tipos de trámite, ya que estos poseen una alta complejidad determinada en última instancia por la mayor o menor producción o comercialización de los productos que clasifiquen para ser evaluados por la autoridad reguladora. Esta última afirmación aplica para los trámites de registro sanitario y certificaciones, autorizaciones y constancias, requeridos siempre para la comercialización de los medicamentos en el país.

En el caso de liberación de lotes, una de las funciones básicas del CECMED, que requiere la industria para la circulación en el mercado de los medicamentos biológicos y las vacunas, el descenso observado en el último año podría estar relacionado con problemas de estabilidad en la producción de la industria biofarmacéutica nacional. Sin embargo, lo opuesto ocurrió con los servicios de laboratorio que aumentaron sus trámites en el último año, por la diversidad de ensayos que ofrecieron para el uso de la autoridad reguladora y los laboratorios farmacéuticos, cuando los necesitan independientemente de los requisitos de autorización de sus productos. Por ejemplo, los laboratorios productores pueden solicitar trámites de ensayos para el análisis de las materias primas que utilizan en sus procesos productivos, así como estudios de productos que están bajo investigación de calidad.

El predominio de las certificaciones, autorizaciones y constancias puede explicarse porque se trata de un trámite rutinario que se requiere por los clientes del CECMED que operan en CUP para el desarrollo de sus actividades científico-técnicas. Son ejemplos, los certificados de productos farmacéuticos, de origen, de copia fiel del original o copias adicionales, de importación de medicamentos de uso humano y certificado de diagnosticadores, entre otros.

Las transferencias en CUP de los registros sanitarios depende de la cantidad de medicamentos que incorpore la industria biofarmacéutica nacional al mercado, por concepto de nuevos productos y sustitución de importaciones que se van a incorporar en el cuadro básico de medicamentos. El Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) se revisa y actualiza cada año. La inclusión, retiro o modificación de los medicamentos que lo conforman, constituye la cantera de los servicios que se traspasan en CUP en el CECMED.<sup>16</sup>

Por su parte las transferencias en CUC según años puede estar asociado al número de trámites solicitados por las entidades que operan en estas monedas y están dirigidos a dar respuesta a los problemas y necesidades presentes en el sistema de salud cubano y a las demandas y prioridades identificadas en el CBM.<sup>16,17</sup>

El CBM mostró cifras inferiores de la totalidad de sus productos en el año 2016 en relación con el 2015 y 2014, a expensas de retiros de medicamentos de producción nacional, debido a que la industria, ya fuera por limitación de capacidad productiva o problemas tecnológicos, entre otras causas, no pudo fabricar esos medicamentos, lo que trajo consigo que se incrementara su importación por el MINSAP.<sup>16</sup> Lo anterior constituyó una oportunidad para el CECMED porque dispuso de solicitudes de trámites de clientes que operan en CUC.

En las áreas de medicamentos y biológicos, dispositivos médicos e inspección y vigilancia se concentraron los trámites de registro, que es la fortaleza de la Autoridad Reguladora de Medicamentos. El resto de las áreas, complementaron dicha función fundamental. La disminución de los trámites del área de recepción y preevaluación se debió a la reubicación de la actividad de trámites de importaciones al área de inspección y vigilancia, proceso que se desarrolló entre el 2014 y el 2015.

La cartera de clientes del CECMED, es el reflejo de las políticas reguladoras que se ordenan en el país, orientadas hacia el aspecto salubrista.<sup>5</sup> Esto se aprecia en la relación estrecha de la industria biofarmacéutica nacional y las entidades importadoras y exportadoras con las instituciones del Sistema Nacional de Salud, donde el CECMED actúa como ente regulador.

En el caso de los clientes extranjeros, se observa un amplio diapasón de países que tienen interés en el mercado cubano y se acercan a presentar trámites sobre todo de registro sanitario.

El incremento de las utilidades por concepto de servicios prestados pudiera estar asociado a la variedad de solicitudes y los valores por los que estos se distribuyen. Las entidades nacionales y el desarrollo alcanzado por la industria farmacéutica cubana que operan en CUP, así como las entidades encargadas de garantizar productos foráneos; y que atraen a entidades que operan en CUC, dependen de las necesidades, las demandas y prioridades identificadas en el cuadro de salud cubano, como se expresó con anterioridad.

Para el CECMED, el aumento sostenido de las transferencias por concepto de servicios científico-técnicos en CUC ha tenido una repercusión positiva en su gestión ante el MINSAP, por lo que ello reporta a la economía nacional y por el cumplimiento de su misión en la protección de la salud de población.

Las entradas de la institución en CUC se revierten en nuevos recursos para la salud mientras que las entradas en CUP autofinancian parcialmente los gastos del CECMED, con lo que se alivia la carga presupuestaria que un centro como este significa para el Estado cubano.

El valor de las transferencias según tipo de servicio obedece a las cantidades solicitadas, sin embargo existen diferencias en los importes, los mayores en el tarifario del CECMED lo tienen la inscripción de registro sanitario y las inspecciones de buenas prácticas de fabricación. Otros tipos de servicios de menor valía son las renovaciones y modificaciones de registro sanitario, la liberación de lotes y algunas certificaciones y autorizaciones. Se reconoce que esta última, es uno de los servicios más solicitados, pero de menor importe en CUP.

A pesar de que el área de dispositivos médicos se mantuvo estable en todos los años, se debe destacar que la contribución a las ventas mayormente es en CUC por el tipo de trámite que habitualmente se evalúa en dicha área, ya que estas se corresponden con productos importados.

En el caso de inspección y vigilancia se han incrementado los trámites de inspección tanto nacionales como extranjeros, pues el otorgamiento de licencias sanitarias es fundamental para presentar la inscripción al registro sanitario de los productos farmacéuticos. Dentro de esta área se encuentran los trámites relacionados con los certificados de importaciones, los que se incrementaron en el periodo del estudio.

La disminución de la contribución a las transferencias del área de recepción y preevaluación se debe, como se dijo anteriormente a que los importes de los trámites que aquí se realizan son los menos favorecidos y además, a partir del 2015 el servicio de trámites de importación pasó al área de Inspección y vigilancia.

No existe proporción entre el número de trámites solicitados y el valor de los servicios prestados por este concepto. Los crecimientos anuales que se registran en el número de trámites solicitados no se corresponden con el crecimiento que reporta la venta de estos servicios. La razón de este resultado puede estar determinada en última instancia a que los servicios demandados son diferentes entre ellos (relación tipo de servicio / precio) al igual que las áreas en las que se realizan.

La principal limitación de este estudio estuvo relacionada con la ausencia o insuficiente disponibilidad de información sobre resultados de ingresos provenientes del cobro de honorarios por la prestación de servicios de otras autoridades sanitarias internacionales de referencia requerida para la contrastación de los resultados. A pesar de tener dichas autoridades reguladoras sus tarifas públicas actualizadas, no hay referencias de análisis de servicios regulatorios distribuidos, ni aspectos sobre la formación de sus importes o el desarrollo de su actividad productiva en general.

Como conclusión se pudo evidenciar que la prestación de servicios científico-técnicos durante el periodo estudiado es positiva; estos, así como los valores resultantes de esta

actividad, mantienen la transparencia de la gestión como una característica imprescindible de toda Autoridad Reguladora.

Se recomienda estudiar las causas del comportamiento irregular que presenta actualmente la actividad de servicios que presta el CECMED según meses, con el fin de fortalecer el proceso de toma de decisiones y planificación estratégica de los ingresos.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dibarbora EA. Un giro copernicano en la relación sanitaria. Paris: UNESCO; 2010. Acceso: 30/03/2017. Disponible en: <http://www.unesco.org/uy/shs/fileadmin/templates/shs/archivos/Trabajos-Libres-Bioetica/6.%20Etica%20de%20la%20Investigacion%20en%20Salud.pdf>
2. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Informe. Agencias Nacionales de Medicamentos: Institucionalidad comparada. Agencia Nacional de Medicamentos en el Instituto de Salud Pública. [internet] 2011 [citado 30 Mar de 2017]. Boletín N° 7805. [aprox 22p.]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/7708/1/599379.2012.pdf>
3. Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Documentos básicos. Supl 45ª edición Ginebra: OMS; 2006. Acceso:30/03/2017. Disponible en: [http://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_sp.pdf?ua=1](http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf?ua=1)
4. Autoridad Reguladora Nacional de Argentina (ANMAT). Buenos Aires, Argentina:ANMAT; 2015. Acceso: 30/03/2017. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/>
5. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Plan de Desarrollo Estratégico 2015-2019. La Habana: CECMED; 2015. Acceso: 26/03/2017. Disponible en: [http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/plan\\_de\\_desarrollo\\_estrategico\\_cecmecmed\\_2015-2019.pdf](http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/plan_de_desarrollo_estrategico_cecmecmed_2015-2019.pdf)
6. Organización Mundial de la Salud. Experiencia cubana en la producción local de medicamentos, transferencia de tecnología y mejoramiento en el acceso a la salud. Ginebra: OMS; 2015. Acceso: 30/03/2017. Disponible en ([http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html))
7. Ministerio de Salud Pública. Resolución No. 120. Funciones y atribuciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). La Habana: MINSAP; 1994.
8. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. La Habana: CECMED; 2007. Acceso: 26/12/2016. Disponible en: [http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res\\_brps-04-2007\\_vigilancia\\_0.pdf](http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res_brps-04-2007_vigilancia_0.pdf)
9. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Reglamento de tarifa del CECMED. La Habana: CECMED; 2017. Acceso: 30/03/2017. Disponible en: [http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res\\_CECMED-%2091-2014.PDF#overlay-context=reglamentacion/aprobadas](http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res_CECMED-%2091-2014.PDF#overlay-context=reglamentacion/aprobadas)
10. Pérez Cristiá RB. El CECMED y su comportamiento organizacional como sistema dinámico complejo. Anuario Científico CECMED. 2013; Año 11:10-1. Acceso: 30/03/2017. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/Anuario%202013.pdf>
11. Pérez Ojeda I, Pérez Cristiá RB. Fortalecimiento de la regulación

- sanitaria en las Américas, Rev Panam Salud Pública. 2015;39(5): 294-8
12. Actualización de los Lineamientos de la Política Económica y Social. La Habana. CECMED, 2016. Acceso:30/03/2017. Disponible en: [http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/lineamientos\\_cecmecmed\\_2017\\_web.pdf](http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/lineamientos_cecmecmed_2017_web.pdf)
  13. Lineamientos de la Política Económica y Social del VI Congreso del PCC. CubaDebate. 2011. Acceso: 04/07/2017. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2011/05/09/descargue-en-cubadebate-los-lineamientos-de-la-politica-economica-y-social-pdf/>
  14. Resolución ministerial No. 321, 29 de Septiembre 2009. Reglamento de registros sanitarios de medicamentos. La Habana: CECMED; 2015 Disponible en: [http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res\\_CECMED](http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res_CECMED)
  15. Creación de la Organización Superior de Dirección Grupo de las industrias biotecnológica y farmacéutica. Gaceta Oficial de la República de Cuba no. 052 (extraordinaria). Decreto no. 307. La Habana: Ministerio de Justicia; 7 Diciembre 2012.
  16. Ministerio de Salud Pública. Cuadro básico de medicamentos. La Habana: MINSAP, Departamento de Farmacoepidemiología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas; 2016. Acceso: 04/03/2017. Disponible en: <http://www.cdfc.sld.cu>
  17. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Medicamentos de Cuba. La Habana: MINSAP; 2012: Acceso: 29/03/2017. Disponible en <http://infomed.sld.cu/cdfc/files/2012/10/pnm-vi>
  18. Medicamentos para todos los cubanos: un reto para el sistema de salud. La Habana: SNS; 2014. Acceso: 04/03/2017. Disponible en (<http://www.infomed.cu/especiales/2014/01/16/medicamentos-para-todos-los-cubanos-un-reto-para-el-sistema-de-salud/>)
  19. Mijailov MI. La Revolución Industrial. Bogotá, Colombia. Editorial Panamericana; 1994.
- Recibido: 13/04/2018  
 Aceptado: 02/06/2018
- Ileana Triana Ferro.* Grupo Comercial. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300. E-mail: [ileanat@cecmecmed.cu](mailto:ileanat@cecmecmed.cu)



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

## DEFECTOS DE CALIDAD EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ASOCIADOS A MEZCLAS DE DIFERENTES TIPOS

### Quality defects in pharmaceutical products associated with mixtures of different types

Beatriz Alfonso Zamora,<sup>1</sup> Giset Jiménez López,<sup>2</sup> Ismary Alfonso Orta,<sup>3</sup> Reynaldo Hevia Pumariega,<sup>4</sup> Grethel Ortega Larrea<sup>5</sup> y Dailen Varona Ramírez<sup>6</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** Los defectos de calidad de los medicamentos pueden relacionarse con la ocurrencia de mezclas de productos, envases, etiquetas y con errores de impresión y rotulado, que podrían provocar riesgos a la salud, sin embargo, no han sido descritas en Cuba.

**Objetivo:** Caracterizar las fallas de calidad asociadas a mezclas.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal retrospectivo que abarcó las quejas de calidad asociadas a las mezclas reportadas a la Autoridad Reguladora Nacional durante el período 2010-2015. Se caracterizaron según las variables: tipo de defectos, origen de la detección, forma farmacéutica involucrada y clases de riesgo asociado. Se identificaron las principales no conformidades asociadas.

**Resultados.** Se notificaron 64 reportes de mezclas, la mayoría relacionados con mezclas de material de envase (40,6 %) y errores de rotulado e impresión (28,2 %). El origen predominante de la detección de las quejas fue en droguerías (64,1 %) y farmacias comunitarias (23,4 %) durante el despacho o recepción del producto. Las formas farmacéuticas involucradas incluyeron tabletas y cápsulas (51,5 %) e inyectables (20,3 %). Predominaron los defectos de calidad clasificados como clase II (48,4 %).

**Conclusiones:** Las mezclas notificadas pueden causar enfermedad o riesgo para la salud y afectar la efectividad y seguridad de los medicamentos involucrados. El fortalecimiento de la supervisión, el control, la capacitación del personal y la disciplina operacional durante la fabricación y distribución de productos farmacéuticos, podría minimizar los riesgos y el gasto de los recursos disponibles.

**Palabras clave:** Fallas de calidad de medicamentos; mezclas.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Defects in the quality of medicines can also be related to the occurrence of mixtures of products, packaging, labels or printing and labeling errors, which could cause health risks, however they have not been described in Cuba.

**Objective:** To describe the quality defects in pharmaceutical products associated with mixtures.

**Methods:** A descriptive, longitudinal, retrospective study was carried out covering the quality complaints associated with the mixtures reported to the National Regulatory Authority during the period 2010-2015. They were characterized according to the variables: type of defects, origin of the detection, pharmaceutical form involved and classes of associated risk. The main associated nonconformities were identified.

**Results:** Sixty-four reports of mixtures were notified, most of them related to mixtures of packaging material (40.6%) and labeling and printing errors (28.2 %). The predominant origin of the detection of complaints was in drugstores (64.1 %) and community pharmacies (23.4%) during the delivery or reception of the product. The pharmaceutical forms involved included tablets and capsules (51.5 %) and injectable (20.3 %). According to the associated risk, the quality defects classified as class II (48.4%) predominated.

**Conclusions:** Mixtures can cause diseases or health risks and could affect the effectiveness and safety of drugs. The adequate follow-up of corrective and preventive actions outlined, together with the strengthening of supervision, control, training of personnel and operational discipline during the manufacture and distribution of pharmaceutical products, can contribute to minimize the risks and the expense of resources available.

**Keywords:** Failures in the quality of medications; mixtures.

<sup>1</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular.

<sup>3</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular.

<sup>4</sup> Máster en Toxicología Clínica.

<sup>5</sup> Máster en Tecnología y Control de Medicamentos.

<sup>6</sup> Máster en Economía de la Salud.

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son una herramienta fundamental en la terapéutica moderna, que al utilizarse después de la aplicación de un método diagnóstico adecuado permiten la prevención, curación, atenuación y tratamiento de las enfermedades y sus síntomas. Sin embargo, no utilizarlos apropiadamente los convierte en una amenaza para la salud individual y colectiva, derivado de la disminución o carencia de su efecto, su toxicidad u otros efectos no previstos, más allá de una relación riesgo/beneficio.<sup>1,2</sup>

La calidad deficiente en los medicamentos perjudica la prestación de atención de salud, por lo que la vigilancia permite garantizar la calidad de los productos.<sup>3</sup> El aseguramiento de la calidad de los medicamentos es un concepto integral, que comprende desde la investigación y desarrollo, hasta la producción, control de calidad, almacenamiento, distribución, farmacovigilancia e información al profesional que prescribe y al paciente. Estos elementos son imprescindibles para garantizar el acceso a medicamentos de calidad certificada.<sup>4</sup>

Durante las últimas décadas la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha insistido en la necesidad de una política definida en materia de disponibilidad y accesibilidad de los medicamentos, así como en el control de sus estándares de calidad, seguridad y eficacia durante su circulación en el mercado, una vez obtenido su autorización para ser comercializados.<sup>5</sup> De ahí que la vigilancia poscomercialización, como una de las funciones de las autoridades reguladoras de medicamentos, es una herramienta imprescindible para asegurar el mantenimiento de los atributos y propiedades de los productos farmacéuticos, lo que determina su circulación con calidad en el mercado a partir de la observancia de dichos productos en condiciones reales.<sup>6</sup>

Los defectos de calidad de los medicamentos pueden ir desde alteraciones organolépticas, cambios en la solubilidad o viscosidad, alteraciones físicas hasta la formación de precipitados. Además, pueden ocurrir defectos en el envase primario o secundario, así como mezclas y problemas en el etiquetado, el rotulado o en la facturación.<sup>7</sup> La clasificación de estos defectos de calidad en clase I, II y III se hace en función del posible riesgo para la salud y de acuerdo con los consensos internacionales establecidos entre las autoridades sanitarias.<sup>8</sup> La clase I se corresponde con un posible riesgo más elevado y la clase III, con un riesgo menor.<sup>9</sup>

El Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano durante la Comercialización, aprobado por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CEMED), Autoridad Reguladora de Cuba, establece que estas tres clases de defectos implican la retirada de lotes o unidades del producto.<sup>10</sup> Estas retiradas, conjuntamente con las retenciones, constituyen medidas sanitarias de seguridad y tienen como objeto prevenir e impedir que pueda ponerse en riesgo la salud individual y colectiva.

Dichas medidas son emitidas cuando es preciso, tras el análisis de las notificaciones de defectos de calidad y de la información adicional que proceda,<sup>10,11</sup> por lo que el desarrollo del sistema de retirada de medicamentos defectuosos en toda la cadena de fabricación-distribución, favorece la efectividad de las medidas orientadas.<sup>12</sup>

En la literatura se publica desviaciones en la calidad de los medicamentos y aunque clasificaciones estrictas para estas desviaciones no siempre son definidas, el monitoreo de la calidad de estos productos usados en pacientes, es extremadamente importante debido al riesgo que pueden suponer.<sup>13</sup>

Desde 2011, anualmente el sitio web del CECMED publica el boletín InfoCECMED que consolida los datos relativos a los indicadores de actividades clave de la Autoridad en el cumplimiento de las funciones básicas correspondientes, entre ellas, las notificaciones de fallas de calidad, los tipos de defectos notificados y las acciones tomadas.<sup>14</sup> Sin embargo, con la excepción de esa fuente, la información disponible en el país sobre la caracterización de los defectos de calidad de los medicamentos durante la poscomercialización es escasa y en relación con los estudios sobre mezclas, no se encontraron antecedentes.

Por lo antes expuesto, el presente trabajo tiene como objetivo describir los defectos de calidad en los productos farmacéuticos asociados a mezclas de diferentes tipos.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo, que abarcó los defectos de calidad asociados a la ocurrencia de mezclas que fueron notificadas a la ARN durante el período comprendido del 2010 al 2015. Se incluyeron en el estudio todas aquellas notificaciones de fallas asociadas a la ocurrencia de mezclas de productos, envase, etiquetas y errores de rotulado o impresión, procedentes de fabricantes, droguerías, farmacias comunitarias y hospitalarias y pacientes de todo el país. Las variables empleadas en el estudio, se estratificaron según las clasificaciones establecidas en el Registro de Notificaciones de la Sección de Vigilancia y en el Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano durante la Comercialización.

Se describió el universo de las notificaciones de mezclas reportadas en el período seleccionado de acuerdo a las variables tipo de defectos, origen de la notificación y forma farmacéutica involucrada. Además, se clasificaron los defectos según la clase de riesgo a la salud que representaban y se relacionaron las principales causas raíces identificadas en las investigaciones de las fallas asociadas a las no conformidades más comunes.

Las notificaciones realizadas por los diferentes actores del Sistema Nacional de Vigilancia, que incluyeron además los reportes realizados por los pacientes a la Unidad de Información de Medicamentos de la Sección de Vigilancia de la ARN, no consideraron, durante el procesamiento de

la información, la identidad de los fabricantes involucrados y los pacientes que reportaron directamente, para mantener el principio de confidencialidad.

## RESULTADOS

Se cuantificaron un total de 64 fallas de calidad asociadas a mezclas, a partir del Registro digital de notificaciones de la Sección de Vigilancia consultado, lo que representó el 12,24 % del total de quejas reportadas a la ARN durante el período. El total de defectos reportados exhibió un máximo de notificaciones durante 2012 y 2013 que decreció posteriormente pero las mezclas ocurridas en el período mostraron un incremento continuado.

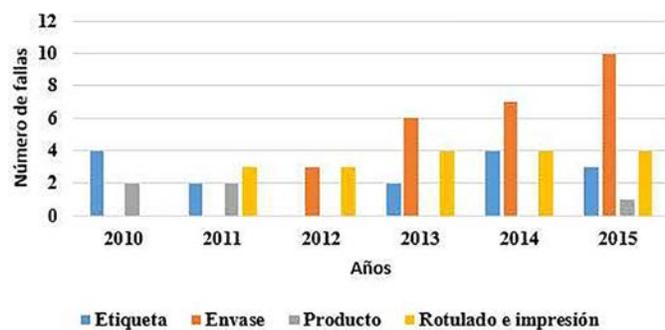
La distribución de los defectos de calidad por mezclas en el período estudiado muestra que las de material de envase ocuparon el mayor número de reportes con 40,6 %, seguido de los errores de rotulado e impresión (28,2 %) (tabla 1).

**Tabla 1.** Notificaciones asociadas a mezclas, recibidas por la Autoridad Reguladora. 2010-2015

Tipo de mezcla	Número	Porcentaje
Material de envase	26	40,6
Errores de rotulado e impresión	18	28,2
Etiquetas	15	23,4
Producto	5	7,8
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Base de datos Sección Vigilancia Postcomercialización. CECMED.

El mayor incremento en el tiempo con un máximo de notificaciones en 2015 correspondió a las mezclas de material de envase. El comportamiento anual demostró que no todos los tipos de mezclas se presentaron en cada uno de los años evaluados y aunque las relativas a productos, que involucrarían un riesgo considerable, fueron las más escasas (7,8 %), se mantuvieron en el tiempo los errores de rotulado e impresión y las mezclas de etiquetas, en las que también se observa un incremento (Fig. 1).



En las formas farmacéuticas involucradas en los reportes de las mezclas, predominaron las tabletas y cápsulas (51,5 %), seguido de los inyectables con 20,3 % (tabla 2). Otras formas farmacéuticas involucradas en menor medida fueron los ungüentos y cremas, los colirios, los polvos, las suspensiones y las infusiones intravenosas.

La mayoría de los defectos de calidad se reportaron por las droguerías (64,1 %), seguido de las farmacias comunitarias con 23,4 % (tabla 3).

**Tabla 2.** Fallas de calidad asociadas a mezclas según formas farmacéuticas

Forma farmacéutica	Número	Porcentaje
Tabletas y cápsulas	33	51,5
Inyectables	13	20,3
Ungüentos y cremas	9	14,1
Otros	9	14,1
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Base de datos de la Sección de Vigilancia Postcomercialización. CECMED

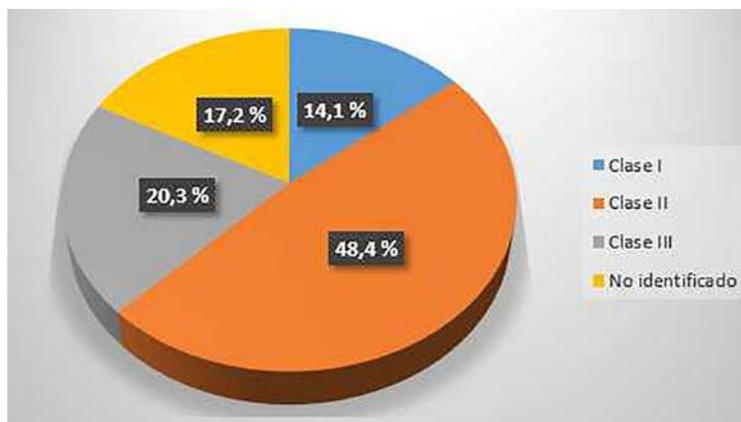
**Tabla 3.** Distribución de las fallas de calidad asociadas a mezclas según origen de la notificación

Origen	Número	Porcentaje
Droguería	41	64,1
Farmacia comunitaria	15	23,4
Hospitales	6	9,4
Paciente	2	3,1
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Base de datos de la Sección de Vigilancia Postcomercialización. CECMED

En el período investigado hubo predominio del riesgo clase II, que pueden afectar la salud, con 48,4 %, seguido de los de clase III, que no representa riesgo para la salud, con 17,2 %. (Fig. 2).

**Fig 1.** Fallas reportadas por tipos de mezcla.



**Fig2.** Clasificación según riesgo de las fallas por mezclas reportadas a la Autoridad Reguladora.

Las principales no conformidades asociadas a los defectos de calidad notificados, identificadas como causas raíces de su ocurrencia, predominaron el inadecuado control y supervisión del proceso, la indisciplina operacional y la capacitación insuficiente del personal.

## DISCUSIÓN

Los análisis retrospectivos sobre las fallas de calidad de los productos farmacéuticos pueden mejorar sus procesos de producción, almacenaje y distribución.<sup>15</sup> Incluso, a partir del estudio de la frecuencia y el perfil de los reportes espontáneos de defectos de la calidad se han propuesto sistemas de clasificación consistentes para el estudio de dichos defectos.<sup>13</sup>

El decrecimiento considerable del volumen total de fallas de calidad reportadas en el período de investigación (Fig. 1), podría deberse en parte al fortalecimiento en el tiempo de la estructura del sistema de vigilancia, a través de la representatividad de sus componentes, la participación de los diferentes subsistemas y de actores que con distintas funciones han intervenido en la cadena de fabricación/importación distribución y uso de los medicamentos. Otro aspecto relevante ha sido la extensión del sistema, que al abarcar todos los puntos de distribución-venta del país y su disposición por niveles, permite el flujo lógico, la depuración de la información y la generación de señales. Por estas razones, las bases metodológicas y estructuras de la vigilancia se han hecho más funcionales, han evolucionado a través del tiempo y se ha consolidado como sistema a través de un proceso de integración y mejora.<sup>16,17</sup>

En las investigaciones de las fallas realizadas por la ARN se pudo constatar que el predominio de la ocurrencia de mezclas se vincula en mayor medida con faltas en el factor humano, que implica la necesidad de un fortalecimiento en la supervisión, control y disciplina durante las operaciones de fabricación y distribución de medicamentos y a insuficiencias en la capacitación del personal involucrado. Otros factores como las obsolescencia del equipamiento pudieron tributar en alguna medida, más

por las acciones colaterales que generaron que por constituir causa raíz de la mezcla en cuestión. Actualmente, la industria farmacéutica cubana destina cuantiosos recursos a la mejora del equipamiento y la calificación del personal, que deben garantizar el nivel de confiabilidad en la calidad de los productos.<sup>18</sup>

Los reportes de fallas en el período han involucrado tanto a medicamentos genéricos de fabricación nacional como a importados, y la recurrencia de las mezclas demuestra que no ha sido totalmente eficaz la implementación o seguimiento de las acciones correctivas y preventivas propuesta a partir de la aplicación de la herramienta CAPA, que son el programa de acciones correctivas y preventivas que permite a un sistema de calidad buscar la autocorrección.<sup>19</sup>

Otros factores devenidos reiterados incumplimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación, también propiciaron la ocurrencia de las mezclas,<sup>20</sup> Ejemplo de ello son: el inadecuado despeje de línea, la mezcla de material de envase en origen (proveedores), el inadecuado llenado de los registros, la documentación no trazable, así como problemas relacionados con la conciliación, segregación y calidad del material de envase.

El predominio de tabletas y cápsulas en la ocurrencia de las mezclas pudiera obedecer a que estas formas farmacéuticas constituyen la porción mayoritaria en las carteras de productos de los fabricantes, dada su elevada presencia en el Cuadro Básico de Medicamentos.<sup>21</sup> En el caso de las tabletas, también por ser la forma farmacéutica donde más medicamentos hay diseñados debido a que si bien el Sistema de Salud cubano concentra esfuerzos en todos los niveles, es conocido que la atención primaria demanda para el tratamiento ambulatorio de enfermedades frecuentes volúmenes considerables de estas formas farmacéuticas.

Independientemente del riesgo asociado a las mezclas (clasificadas mayoritariamente como clase II), salvo en aquellos casos minoritarios en que las unidades afectadas fueron entregadas al fabricante para la corrección de los envases, en la mayoría de los casos se orientó como medida sanitaria de seguridad, la retirada y destrucción de los volúmenes de productos involucrados.

En menor medida y por notificación de pacientes se detectaron mezclas de productos (3,1 %), clasificadas como Clase I, que a su vez estuvieron asociadas a reportes de reacciones adversas a medicamentos (RAM), lo que demuestra el riesgo que representa la ocurrencia de este tipo de defecto de calidad en los productos farmacéuticos. Es importante señalar que en todos los casos estos defectos fueron detectados en droguería, donde los productos se mantuvieron retenidos, por lo que no se distribuyeron a las farmacias no existiendo la posibilidad de que se dispensaran a la población.

La causa de que en el 17 % de las mezclas no se haya identificado obedece únicamente a que no es hasta después del 2012 con el fortalecimiento y mejora del sistema de vigilancia que la herramienta del análisis de riesgo para la clasificación del defecto se emplea de manera sistemática en todas las investigaciones realizadas, en tanto el período de investigación comenzó en 2010.

La recurrencia en la notificación de fallas por mezclas denota un inadecuado seguimiento de las no conformidades detectadas, unido en gran medida a la permanencia en el tiempo de incumplimientos de las regulaciones vigentes. Consecuentemente un aumento considerable de la ocurrencia de estos defectos ha tenido lugar. Se hace necesario trabajar en la elevación de los niveles de inspección de calidad y supervisión de los procesos, así como en el estricto seguimiento y cumplimiento de las acciones preventivas y correctivas declaradas en función de las no conformidades detectadas y la identificación de acciones efectivas, cuyo alcance, impacto y cumplimiento es actualmente controlado por la ARN.

Para el sistema cubano de vigilancia poscomercialización, la caracterización de los defectos de calidad investigados por la ARN reviste gran importancia, pues dota a los componentes del sistema de estudios retrospectivos que permiten enriquecer la planificación estratégica y la toma de decisiones. En el caso específico de la Autoridad, además de una demostración de transparencia, al estar encargada de dictar las medidas sanitarias y de seguridad, posibilita la disponibilidad de información actualizada para el desempeño integral del accionar regulador y la consecuente sinergia de las funciones derivadas.

Este estudio tiene como limitaciones que solo consideró los datos de los reportes notificados, sin incluir información recopilada de forma activa, ya que en general no fueron identificados mezclas o errores de rotulado e impresión durante los monitoreos realizados en el período de estudio.

Como conclusión se expone que la disminución de la totalidad de defectos de calidad notificados debido al fortalecimiento del sistema de vigilancia, no ha incluido las mezclas, principalmente las de envase y los errores de rotulado. El adecuado seguimiento de las acciones correctivas y preventivas trazadas, junto al fortalecimiento de la

supervisión, el control, la capacitación del personal y la disciplina operacional durante la fabricación y distribución de productos farmacéuticos, puede contribuir a minimizar los riesgos y el gasto de los recursos disponibles.

Se recomienda realizar el análisis de costos asociados a estas fallas, considerando que la incorporación de las herramientas de evaluación económica a la función reguladora de vigilancia poscomercialización, pudiera contribuir a su mejora y fortalecimiento.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud de Chile. Uso racional de medicamentos: una tarea de todos. Santiago de Chile: MINSAL; 2010. Acceso: 15/05/2017. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/8da19e5eac7b8164e04001011e012993.pdf>
2. Baos Vicentea V. Beneficios y riesgos de los medicamentos. Aten Primaria. 2005;35(1):3-4. Acceso: 19/05/2017. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-beneficios-riesgos-los-medicamentos-13071029>
3. Organización Mundial de la Salud. Guía práctica. Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica. Ginebra: OMS; 2004. Acceso: 15/05/2017. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf>
4. Cousiño Lagarrigue JM. Calidad de los medicamentos e importancia para su prescripción. Medwave 2008 Mar;8(2). 2008. Acceso: 15/05/2017. Disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1994>.
5. Jiménez G, Ramón L, Gil S, Delgado B, Ávila J. Cruce de datos de calidad y seguridad de medicamentos nacionales a partir de bases de datos automatizadas. Primer semestre 2006. Rev Cubana Farm. 2006;41(3). Acceso: 01/10/2015. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v41n3/far05307.pdf>
6. Hevia R, Hernández A, Pereda D, Ortega G, Yáñez R. Principales resultados del Sistema de Vigilancia Postcomercialización en Cuba. Período 2009-2010. Anuario científico CECMED 2012; Año-----. Acceso: 23/09/ 2015. Disponible en: <http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/Anuario%202012.pdf>
7. Salazar R. Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. 2015. [Internet] Acceso: 17 de octubre de 2017 Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/68462/6/libro%20Dr.Salazar%20con%20registro%20UB-VF1%20%202020-01-16.pdf>
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid. Instrucciones para la comunicación de incidencias de calidad de medicamentos de uso humano. Julio 2012. Acceso: 01/10/2015 Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/instrucciones-defectos-calidad.html>
9. Ministerio de Salud Pública Chile. Instructivo para notificar reclamos y fallas de calidad de productos farmacéuticos. Santiago de Chile: MINSAL; [Internet] Acceso: 25/10/2017. Disponible en <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Instructivo%20para%20notificaci%C3%B3n%20de%20reclamos.pdf>
10. Buró Regulatorio de Productos Sanitarios. Reglamento para la Vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud. 2007 [ Acceso 17 de octubre de 2015] Disponible en: [http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res\\_brps-04-2007\\_vigilancia\\_0.pdf](http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res_brps-04-2007_vigilancia_0.pdf)

11. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Retirada de Productos defectuosos del mercado. Instrucción No. 6/2000. La Habana: CECMED; 2000.
12. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Historia. La Habana: CECMED. [Internet] Acceso: 20/10/2017. Disponible en: <http://www.cecmec.com/acerca-de/historia>
13. Berlofa M. Adverse Drug Reactions and quality deviations monitored by spontaneous reports. Saudi Pharmaceutical J. 2015;23:130-7. Access: 2017/10/17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4421093/>
14. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Servicio informativo del CECMED. InfoCECMED. 2017(68); Año 20. Acceso:10/01/2018. Disponible en: [http://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/infocecmec/infocecmec\\_2016.pdf](http://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/infocecmec/infocecmec_2016.pdf)
15. Yáñez B. Análisis retrospectivo de los distintos tipos de denuncias a la calidad de productos farmacéuticos y/o cosméticos recibidas en la sección de muestras legales por denuncia a la calidad del Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile entre los años 2005-2009. Santiago de Chile: ISP; 2016. Acceso: 08/01/2017. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/140090>
16. Sánchez C, Hevia R, Hernández A, Pérez R. Vigilancia de Medicamentos en Cuba. Desarrollo actual y nuevos retos. 2015. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. [Internet] Acceso: 17/10/2017. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=13898&Itemid=270&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=13898&Itemid=270&lang=en)
17. Sánchez C, Yáñez R, Hevia RB. Un enfoque del desarrollo del Sistema Cubano de Vigilancia Postcomercialización para medicamentos y vacunas. Anuario Científico CECMED. 2010; Año 8:7-22. Acceso: 20/10/2017. Disponible en: <http://www.cecmec.com/Docs/Pubs/Anuario/AC%202010.pdf>
18. Estévez Martín A. La Industria Farmacéutica cubana. Comercialización y Vigilancia de los productos farmacéuticos. [Internet] Acceso: 20/10/2017. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos79/industria-farmaceutica-cubana/industria-farmaceutica-cubana2.shtml>
19. Portillo M. CAPA's ¿Es importante? [Internet]. Acceso: 20/01/2018. Disponible en: <http://www.innovacion.gob.sv/attachments/article/868/CAPAs.pdf>
20. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Regulación No. 16/2012. La Habana: CECMED; 2012.
21. Cuadro Básico de Medicamentos.2014. Departamento de Farmacoepidemiología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Cuba; 2015. Acceso: 28/05/2017. Disponible en: [http://www.cimcbc.com/Articulos/cuadro\\_basico\\_completo.pdf](http://www.cimcbc.com/Articulos/cuadro_basico_completo.pdf)

Recibido: 17/04/2018

Aceptado: 25/05/2018

*Beatriz Alfonso Zamora.* Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300. E-mail: [beatriz@cecmec.com](mailto:beatriz@cecmec.com)

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

## RESULTADOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

### Results of the Implementation of Good Pharmacovigilance Practices for the pharmaceutical industry

*Giset Jiménez López<sup>1</sup> e Ismary Alfonso Orta<sup>2</sup>*

#### RESUMEN

**Introducción:** Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica se establecen como estándares de calidad referentes a la organización y funcionamiento de los titulares de autorización de comercialización de medicamentos que les permite cumplir con sus obligaciones en cuanto a seguridad de sus productos.

**Objetivo:** Describir los resultados de la implementación de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica en Cuba.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y transversal en la Autoridad Reguladora Nacional. Se implementaron acciones entre el 1 de enero 2013-31 de diciembre 2017, que incluyeron aplicación de encuesta de identificación de aprendizaje a 40 especialistas de 16 laboratorios farmacéuticos, intervención con asesorías, lista de chequeo para evaluar estructura y proceso del sistema de farmacovigilancia en la industria y actividades de retroalimentación.

**Resultados:** El nivel de conocimiento en farmacovigilancia experimentó mejoría posasesoría con 40 % de nivel alto y 52,5 % de nivel medio. Se impartieron nueve asesorías, con 19 ediciones y participación de más de 600 profesionales, y 16 inspecciones a laboratorios. Los indicadores de estructura y proceso permiten un sistema de farmacovigilancia funcional.

**Conclusiones:** La información y asesoría contribuye a elevar el conocimiento y las competencias dirigidas a la seguridad de medicamentos, para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia en los profesionales de la industria biofarmacéutica.

**Palabras clave:** Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, industria farmacéutica, farmacovigilancia.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The Pharmacovigilance Good Practices for the pharmaceutical industry are established as a set of quality standards related to the organization and functioning of the holders of marketing authorization for medicines that allows them to fulfill their obligations regarding the safety of their products.

**Objective:** To describe the results of the implementation of Good Pharmacovigilance Practices for the pharmaceutical industry in Cuba.

**Methods:** An observational, descriptive and transversal study was carried out in the National Regulatory Authority. Implementation actions were carried out in the period between January 1, 2013 and December 31, 2017. These included the application of a learning identification survey to 40 specialists from 16 pharmaceutical laboratories, an intervention with consultancies, and a checklist to evaluate the structure and process of the pharmacovigilance system in the industry, as well as feedback activities.

**Results:** The knowledge level in pharmacovigilance experienced post-counseling improvement with 40% of high level, and 52.5% of medium level. Nine consultancies were given, with a total of 19 editions in which more than 600 professionals participated. Sixteen laboratory inspections were carried out. The structure and process indicators allow a functional pharmacovigilance system.

**Conclusions:** The information and advice contribute to raise the knowledge and competences directed to the safety of medicines, for the fulfillment of the Good Practices of Pharmacovigilance in the professionals of the biopharmaceutical industry.

**Keywords:** good pharmacovigilance practices, pharmaceutical industry, pharmacovigilance.

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular.

## INTRODUCCIÓN

La aprobación de un medicamento para su comercialización implica que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos indeseados detectados en los estudios pre-comercialización fueron aceptables, aunque esto no significa que su relación beneficio-riesgo sea definitiva.<sup>1,2</sup>

Para hacer frente a los riesgos derivados del uso de medicamentos se requiere una estrecha y eficaz colaboración entre las principales instancias involucradas. El éxito depende de que exista un compromiso permanente. Los responsables en este terreno deben trabajar concertadamente para anticipar, describir y satisfacer las demandas y expectativas de la población, de los administradores sanitarios, planificadores, y profesionales de la salud.<sup>1</sup>

La farmacovigilancia (FV) es una actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos, que permite adoptar decisiones para hacer más seguro su uso. Por lo tanto, en las actividades de farmacovigilancia todos los agentes que utilizan el medicamento (autoridad sanitaria, titular de autorización de comercialización, profesionales sanitarios y pacientes) tienen una responsabilidad compartida.<sup>1-3</sup>

Todo el proceso de FV, desde el seguimiento y la detección de posibles reacciones adversas hasta la adopción de medidas reguladoras y la mitigación de riesgos, se encuentra muy coordinado en toda la red reguladora, la industria farmacéutica y los sistemas sanitarios.<sup>3,4</sup>

En Cuba, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en su accionar como Autoridad Reguladora Nacional (ARN), coordina y es el efector principal del sistema de Vigilancia Poscomercialización de Medicamentos. Este sistema funciona como una red con la participación de diferentes efectores centrales con funciones y responsabilidades bien definidas e incluye en su regulación a la industria farmacéutica y a los profesionales sanitarios.<sup>5,6</sup>

El titular de una autorización de comercialización debe velar por la existencia de un sistema apropiado de farmacovigilancia que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones en relación con los medicamentos de los que es titular y asegurar la adopción de las medidas oportunas en caso de presentarse problemas relacionados con sus fármacos.<sup>5</sup>

Se hace necesario entonces, destacar a la industria farmacéutica como un actor primordial en la vigilancia de la seguridad de sus productos. Por lo que es importante disponer de un conjunto de requisitos y actividades relacionadas que aseguren que los productos farmacéuticos sean consistentemente evaluados desde el punto de vista de la seguridad.

Con el objetivo de facilitar el desarrollo de estas obligaciones, se establecen las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica como un conjunto de estándares de calidad referentes a la organización y

funcionamiento de los titulares de autorización de comercialización de medicamentos. El CECMED ha desarrollado estas pautas desde la visión de la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS), al considerar que la FV es un componente esencial de los programas de salud pública. La aplicación de estos principios por parte de los titulares de autorización de comercialización permitirá garantizar la autenticidad y la calidad de los datos de seguridad para la evaluación continua de los riesgos asociados a los medicamentos de los que es titular.<sup>5,6</sup>

En diciembre del 2015 se aprueba la regulación M81-15 que contiene las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica. Medicamentos de uso humano, las que entran en vigor en junio del 2016.<sup>7</sup> Sin embargo, desde el 2013 en la sección de Vigilancia Poscomercialización se realizan acciones para garantizar su completa implementación.

Estas acciones incluyen presentación de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria en diferentes escenarios, asesorías, información y retroalimentación así como aplicación de una lista de chequeo para evaluar la implementación en los laboratorios productores de medicamentos.

El presente trabajo tiene el objetivo de describir los resultados de la implementación de las Buenas Prácticas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica en los últimos cinco años.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en la Autoridad Reguladora Nacional. Se llevaron a cabo acciones de implementación de la Regulación M81-15 que contiene las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica en el periodo comprendido entre el 1ro. De enero del 2013 y el 31 de diciembre del 2017.

Las acciones de implementación fueron: aplicación de una encuesta sobre nivel de conocimientos en FV, asesorías dirigidas a la industria farmacéutica cubana, aplicación de una lista de chequeo para diagnosticar el sistema de FV en los laboratorios farmacéuticos y se creó un espacio dedicado a los profesionales de la industria en la página web de la ARN.

Se aplicó una encuesta a 40 especialistas dedicados a la actividad en 16 laboratorios farmacéuticos nacionales con el fin de identificar necesidades de aprendizaje en la materia. La encuesta constó de 5 preguntas que exploraba la necesidad de la FV (pregunta 1), su objetivo (pregunta 2), concepto de reacción adversa (pregunta 3), cuales reacciones adversas se deben notificar (pregunta 4) y cuál es la información mínima para generar un reporte de reacción adversa (pregunta 5). La misma se aplicó antes y después de realizar una intervención la cual fue una asesoría básica en farmacovigilancia. Posteriormente se midieron los resultados de la encuesta posasesoría básica. El nivel de

conocimientos sobre farmacovigilancia se evaluó según el porcentaje de respuestas aprobadas o correctas, De tal forma que resultó en alto (más del 90 %), medio (70 a 90 %) y bajo (menos del 70 %).

Se realizaron además, asesorías a la industria farmacéutica con el fin de reforzar y profundizar en aspectos contenidos en la Regulación de Buenas Prácticas de farmacovigilancia para la industria sobre farmacovigilancia,<sup>7</sup> como la confección de informes periódicos de seguridad, planes de gestión de riesgos, evaluación integrada del beneficio-riesgo y generación de señales.

Por último, se aplicó una lista de chequeo para evaluar la implementación de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica, instrumento contenido en dicha Regulación.<sup>7</sup> En la lista de chequeo se contemplaron aspectos de estructura y proceso en esta etapa. Cada categoría incluyó indicadores críticos, necesarios e informativos.

Se denominó indicador crítico a aquellos cuyo incumplimiento puede afectar en grado crítico el sistema de FV del laboratorio. Debe ser cumplido de modo absoluto e incuestionable para obtener una evaluación satisfactoria. El no cumplimiento o cumplimiento parcial de uno de los factores que afectan en grado crítico implica la evaluación negativa para ese indicador y para el resultado general de la inspección del laboratorio. El indicador Necesario es aquel cuyo no cumplimiento afecta el desempeño del sistema de FV del laboratorio. Los indicadores deben ser cumplidos de modo absoluto e incuestionable para obtener la evaluación satisfactoria. Por lo tanto se define por sí o por no. Su incumplimiento será calificado como negativo y requiere de su inclusión en el plan de acción de Farmacovigilancia con un plazo definido para su solución. El indicador Informativo es aquel que brinda información descriptiva y complementaria. Su incumplimiento o cumplimiento parcial no afecta la evaluación del sistema de Farmacovigilancia. Sin embargo, ella debe ser proporcionada por el laboratorio productor al momento de la visita de inspección.<sup>7</sup>

Además, se describieron acciones de retroalimentación dirigidas específicamente hacia el sector regulado en la etapa de implementación del sistema al aprovechar las condiciones tecnológicas favorables que tiene disponibles el CECMED.

En el procesamiento de los resultados se utilizó estadística descriptiva (frecuencias absolutas y relativas) y los mismos se expresaron en tablas y figuras para su mejor comprensión.

En el cómputo de la información tras a aplicación de la encuesta y de la lista de chequeo no fueron considerados los datos de identidad personal ni del laboratorio productor, ya que esa información tuvo carácter confidencial.

## RESULTADOS

Los resultados de la encuesta aplicada en la etapa preasesoría resultaron en que en las preguntas 2 (objetivo de FV), 3 (concepto de reacción adversa) y 4 (cuales reacciones adversas se deben notificar) alcanzaron un porcentaje de especialistas aprobados entre el 40 % - 90 %. Por el contrario, en las preguntas 1 (necesidad de FV) y 5 (información mínima requerida para notificar una reacción adversa) hubo entre 77,5 % y 70 % de participantes desaprobados respectivamente. (Fig. 1)

Otra variable estudiada fue si conocían el modelo de reporte de reacciones adversas, a lo cual el 50 % respondió que lo conocía y el otro 50 % no. Por último el nivel de conocimiento global resultó bajo en 14 especialistas (35 %) y medio en 26 profesionales (65 %). No hubo ninguna calificación de nivel de conocimiento alto.

Al aplicar nuevamente la encuesta posasesoría los resultados variaron (Fig. 1) y en esta ocasión se incrementaron los porcentajes de aciertos en las preguntas 2, 3 y 4 en las que se alcanzó entre el 85 % y 92,5 % de especialistas aprobados. También disminuyó el porcentaje de desaprobados en las preguntas 1 y 5. Para la primera pregunta el porcentaje en esta ocasión fue solo de 30 % de desaciertos y para la quinta pregunta fue de 12,5 %.

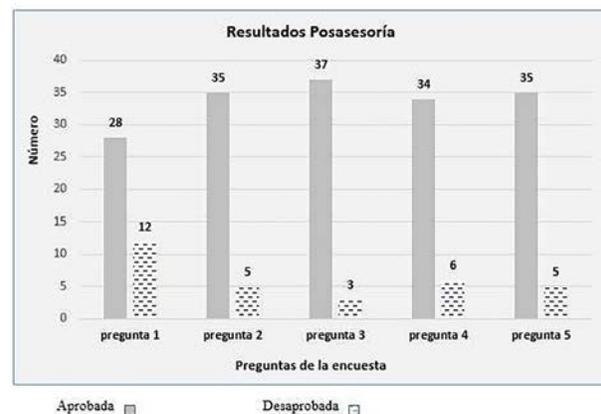
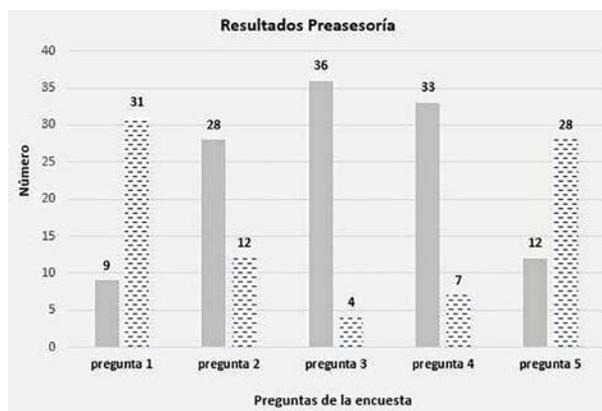


Fig. 1. Resultados de preguntas encuesta Farmacovigilancia.

Un resultado importante fue el aspecto *conocimiento del modelo de reporte*, ya que en la encuesta posintervención este alcanzó el 100 % de aciertos. El nivel de conocimiento en farmacovigilancia también experimentó mejoría al obtenerse 40 % de nivel alto (16 profesionales), 52,5 % de nivel medio (21 profesionales) y solo 7,5 % de nivel bajo (3 profesionales).

Otra de las actividades de implementación de la Regulación M81-15 fueron las asesorías a partir de las necesidades de aprendizaje identificadas. En el periodo de la investigación se impartieron 9 asesorías, con un total de 19 ediciones. En la misma participaron más de 600 especialistas de la industria biofarmacéutica nacional, representados todos los laboratorios del país, la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos así como especialistas de la oficina central de BioCubaFarma. (Tabla 1).

Las asesorías tuvieron diferentes niveles de aprendizaje, incluyó elementos de farmacovigilancia básica (conceptos, actualización internacional y nacional de la actividad, clasificación de las reacciones adversas, gestión de modelos de reporte y base de datos, farmacovigilancia desde la ARN y organización de los sistemas de FV en el país y en la industria farmacéutica). Se abordaron además contenidos correspondientes a FV avanzada, como investigación y métodos de farmacovigilancia, generación de señales y evaluación integrada del beneficio riesgo de un medicamento.

Se abordaron también tópicos específicos, como fueron los Informes Periódicos de Seguridad, los Estudios Posautorización y el Plan de gestión y minimización de riesgos y otros aspectos contenidos en la Regulación M81-15 como

las auditorías de calidad. Además se efectuaron talleres complementarios dirigidos a grupos de medicamentos específicos como los antibacterianos y los anestésicos.

En el periodo se realizaron 16 inspecciones a laboratorios farmacéuticos y se evaluaron los indicadores de estructura y proceso. En la tabla 2 se muestran los indicadores de estructura en los que se aprecia que el 100 % de los laboratorios tiene responsable de FV y registro de entrada de reacciones adversas medicamentosas. El 75 % tiene al responsable de farmacovigilancia entrenado a partir de las asesorías de la ARN y cuenta con modelo de reporte. El 68,7 % tiene procedimientos de FV y el 56,2 % tiene base de datos para el reporte de reacciones adversas. El contar con un grupo funcional de FV y el tener nombrado un contacto para recibir reportes de efectos adversos graves fueron los indicadores más deficientes. De manera general, los indicadores de estructura permiten un sistema de FV funcional.

La tabla 3 muestra porcentajes de los indicadores de Proceso más bajos en relación con los indicadores de estructura. Los procedimientos normalizados de operaciones sobre FV están disponibles en 68,7 % de los laboratorios y 50 % cuenta con archivos de investigación de alertas de seguridad y señales así como el 43,7 % tiene un algoritmo para la gestión de los reportes de reacciones adversas graves. Los aspectos con porcentajes más bajos fueron el archivo de calidad en FV (12,5 %) y las discusiones de expertos para reportes de reacciones adversas graves (6,2 %).

Como parte de la retroalimentación a la industria se creó en la página web un sitio específico donde se encuentra información útil que incluye como suscribirse a la lista de

**Tabla 1.** Asesorías de Farmacovigilancia dirigidas a la industria farmacéutica

Asesoría	Año	Número de ediciones	Número de participantes
Farmacovigilancia orientada a la industria desde el ámbito regulador	2013		
	2014	4	126
	2017		
Taller farmacovigilancia	2014	2	53
	2016		
Gestión del riesgo de medicamentos desde el ámbito regulador	2014	2	42
	2015		
Farmacovigilancia básica	2015	1	39
Farmacovigilancia avanzada	2016	1	27
Desarrollo de nuevas moléculas de la industria biofarmacéutica cubana: Antibacterianos	2015	2	134
	2017		
Desarrollo de nuevas moléculas de la industria biofarmacéutica cubana: Anestésicos	2015	1	41
	2014		
Taller de farmacovigilancia	2015	5	148
	2016		
	2017	1	29

distribución de la ARN, qué hacer para consultar la base de datos nacional de FV, el programa de monitoreo de mercado, las asesorías sobre FV, el Reglamento de Vigilancia Poscomercialización, el modelo de reporte de reacciones adversas, la lista de chequeo de las inspecciones de FV y las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia a la industria farmacéutica. La dirección web del sitio es <http://www.cecmecd.cu/farmacovigilancia/industria>. (Fig. 2).

**Tabla 2.** Resultados de implementación de los Indicadores de estructura. Lista de chequeo FV industria

Indicador de estructura	Tipo	No	%
Grupo funcional de FV	C	7	43,7
Responsable de FV	C	16	100
Responsable FV entrenado	N	12	75
Procedimientos de FV	N	11	68,7
Base de datos FV	C	9	56,2
Modelo de reporte RAM	C	12	75
Expertos externos	N	8	50
Registro de entrada de RAM	I	16	100
Contacto localizable para RAM graves	I	7	43,7

C: crítico, N: necesario, I: informativo

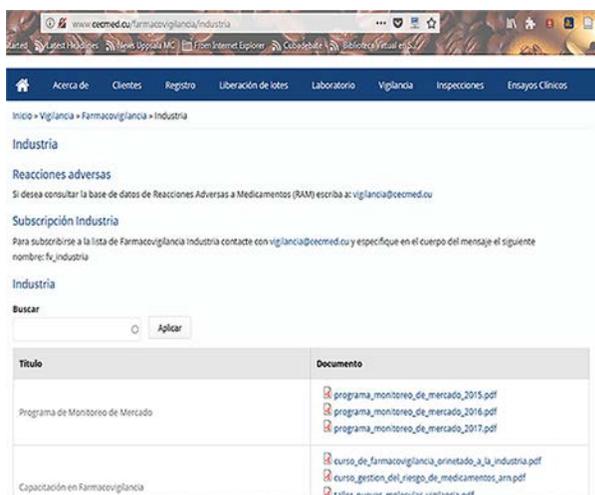
**Tabla 3.** Resultados de implementación de los Indicadores de proceso. Lista de chequeo FV industria

Indicador de Proceso	Tipo	No.	%
PNO propio de notificación de RAM	C	11	68,7
Algoritmo RAM graves	C	7	43,7
Auditorías internas FV	N	4	25
Archivo de calidad FV	N	2	12,5
Investigación señal / alerta	N	8	50
Protocolos EPA / EPAS	N	5	31,2
Discusiones de expertos RAM graves	N	1	6,2
Plan de IPS / PMR	N	6	37,5
Capacitación interna	N	4	25

C: crítico; N: necesario; I: informativo; PNO: Procedimiento Normalizado de Operaciones;

RAM: Reacciones adversas a medicamentos; EPA/EPAS: Estudios posautorización/Estudios posautorización de seguridad; IPS/PMS: Informe periódico de seguridad / Plan de Manejo de riesgos

La lista de distribución de información para la industria es un medio para enviar alertas internacionales y nacionales de seguridad de medicamentos, artículos originales de investigaciones en FV, comunicaciones de riesgo, convocatorias de asesorías, cursos, diplomados relacionados con la temática, entre otra información de interés.



**Fig 2.** Vista de la sección de Farmacovigilancia dedicada a la industria, desde la web del CECMED.

En: <http://www.cecmecd.cu/farmacovigilancia/industria>

## DISCUSIÓN

En los últimos años la concepción del seguimiento de medicamentos ha evolucionado a un concepto de integración y complementación de todos los aspectos del control. Se ha avanzado en compartir la responsabilidad del riesgo, se busca coordinar todos los niveles desde la elaboración del producto hasta el seguimiento de los efectos adversos con el objetivo de prever y adelantarse a cualquier evento no deseado luego de su administración. Es así que muchos países tengan dentro de sus regulaciones Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica.<sup>8-12</sup>

La necesidad del aprendizaje o de capacitación se puede definir como la desviación real entre el desempeño práctico del individuo y el que el Sistema de Salud o la industria tiene previsto en esa función o puesto de trabajo, siempre que esta diferencia obedezca a falta de conocimientos, preparación o entrenamiento.<sup>13</sup>

La identificación de necesidades de aprendizaje y su medición posintervención es una estrategia válida para proporcionar información y formación a todo el personal sanitario y de la industria ya que con un mayor énfasis en el aspecto educativo de la farmacovigilancia, podrá conseguirse una mayor cooperación.<sup>14</sup>

Esta afirmación se refuerza con los resultados encontrados en esta investigación. En la medición posintervención hubo mejora en los porcentajes de respuestas en los profesionales de la industria encuestados. Un aspecto que cambió ostensiblemente fue el conocimiento del modelo de reporte y su utilización por los responsables de FV de los laboratorios productores, lo que garantiza el envío de notificaciones de reacciones adversas hacia la ARN. El grado de conocimiento sobre FV y reacciones adversas fue de moderado a alto en más del 90 % de los profesionales

de la industria, lo que facilita a su vez, la implementación de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia nacionales en sus laboratorios.

En Cuba, tras presentar la Regulación M81-15 en diferentes escenarios como talleres y asesorías se suscitaron una serie de recomendaciones que enriquecieron el documento entre las que se pueden mencionar: la conformación de un grupo que coordine la actividad de FV de modo permanente y donde se integren especialistas de la Dirección de Calidad, de Investigación y Desarrollo, especialistas de registros y del área comercial, que los procedimientos de trabajo en FV reflejen las necesidades para la implementación y mejor desarrollo de la actividad.

Los temas seleccionados para las asesorías a partir de los resultados de las encuestas y los talleres cumplen con las necesidades de aprendizaje identificadas. Las asesorías para el fortalecimiento de la capacidad para un sistema de farmacovigilancia integral conlleva: desarrollar una estructura organizativa y normativa funcional y sostenible, un plan operativo y pautas para la farmacovigilancia y el monitoreo de la seguridad de los medicamentos, definir claramente los roles y responsabilidades de los comités de expertos asesores, asegurar que las necesidades de infraestructura y personal estén completas así como ayudar al personal de farmacovigilancia a desarrollar nuevas habilidades y competencias (por ejemplo: farmacología clínica, métodos de vigilancia activa).<sup>15</sup>

Los temas sobre farmacovigilancia deben formar parte del plan de estudio de los profesionales de salud y de la industria farmacéutica, antes de ejercer la profesión y durante el ejercicio, y las autoridades reguladoras de los medicamentos deben garantizar que los materiales sobre capacitación de farmacovigilancia estén homologados a nivel nacional.<sup>4,15</sup>

La autoridad reguladora de medicamentos y el centro de farmacovigilancia pueden desarrollar una toma de conciencia entre los diferentes participantes interesados por medio de capacitación y alcance educativo.<sup>4,16</sup>

Entre las recomendaciones de la OPS para garantizar un sistema de FV eficiente en la industria farmacéutica está la realización de inspecciones.<sup>4</sup> Las visitas de supervisión refuerzan los procedimientos adecuados y un circuito de verificación que garantice el nivel de notificación en el sistema de farmacovigilancia de la industria.<sup>17-19</sup> Por tanto, las Inspecciones de Verificación de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia se constituyen en el medio idóneo por el cual la ARN se asegura el cumplimiento por parte de los titulares de autorización de comercialización de sus obligaciones en términos de farmacovigilancia.<sup>16,18</sup>

En Cuba los resultados de estas primeras inspecciones son muy positivos ya que los indicadores críticos de estructura se cumplen en la mayoría de los laboratorios lo que conlleva una buena implementación de las Buenas

Prácticas. Por su parte, los indicadores de proceso, aunque tuvieron un cumplimiento más bajo demostraron un trabajo continuo enfocado al perfeccionamiento de la actividad en el laboratorio, por parte de sus profesionales.

Entre las principales recomendaciones emitidas en esta primera ronda de inspecciones se pueden mencionar: la necesidad de designar el grupo de trabajo en FV además del responsable de FV, gestionar que este responsable de FV tenga acceso a internet, completar o actualizar los procedimientos de FV propios del laboratorio productor, incrementar el número de reportes de reacciones adversas que se envían a la ARN, actualizar el cronograma de elaboración de Informes Periódicos de Seguridad y Planes de Manejo de Riesgos así como protocolos de estudios posautorización. Por último, se recomendó revisar los planes de autoinspecciones y capacitación a los profesionales de los laboratorios.

Un nuevo conjunto de responsabilidades compartidas, enfocado en la transparencia y eficiencia en materia de farmacovigilancia, para obtener un mejor nivel de uso seguro de los medicamentos, supondrá una mayor seguridad del paciente.

Es por esta razón que la visibilidad de los resultados de la implementación y la retroalimentación de los profesionales de la industria es importante para la ARN. La información variada y de libre consulta que se publica en la página web de la autoridad cubana y el envío de información actualizada y sin conflicto de intereses permite un intercambio de información sobre seguridad de medicamentos fluido y una ejecución oportuna de investigaciones sobre seguridad, efectividad y uso de medicamentos que se revierte en la protección de la salud pública.

Este estudio tiene como limitación el número de encuestados al haber seleccionado solo una edición de las asesorías para evaluar el nivel de conocimientos.

Como conclusión se puede exponer que la información y asesoría contribuye a elevar el conocimiento y las competencias dirigidas a la seguridad de medicamentos, para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia en los profesionales de la industria biofarmacéutica. Aunque el sistema de farmacovigilancia de la industria nacional aún no presenta todas las condiciones para la implementación de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la ARN en los indicadores de proceso, se observa en los resultados que estos cuentan con una estructura fortalecida que le permite desarrollar la actividad con calidad.

Se recomienda ampliar el estudio en el tiempo para incluir la evaluación de indicadores de resultados en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia Española del Medicamento. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica de Medicamentos de Uso Humano. Madrid: AGEMED 2011. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/industria/Inspeccion-BPFV/docs/CTI\\_BPFV.127.00.11.pdf](http://www.aemps.gob.es/industria/Inspeccion-BPFV/docs/CTI_BPFV.127.00.11.pdf)
2. Unión Europea. Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano. Vol 9 A. Regulación de medicamentos en la Unión Europea. Madrid: UE; 2010. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf)
3. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2010. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV\\_octubre-2008.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf)
4. Grupo de Farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D. C.: OPS; 2011. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
5. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. La Habana: CECMED; 2007. Acceso: 29/04/2018. Disponible en: [http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/Res\\_BRPS-04-07.pdf](http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/Res_BRPS-04-07.pdf)
6. Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y Procedimientos del sistema cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública 2011. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
7. Resolución CECMED No. 215/2015: Regulación M 81-15 Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica. Medicamentos de uso humano. La Habana: CECMED; 2011. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: [http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/bpfv\\_industria\\_2015new.pdf](http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/bpfv_industria_2015new.pdf)
8. Bignone I, Schiaffino S. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Buenos Aires: Ediciones Farmacológicas; 2016.
9. Disposición ANMAT 5358/2012. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Argentina, Buenos Aires: ANMAT; 2013. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia\\_BPF.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia_BPF.pdf)
10. Heredia Miranda N, Maturano Trigo M, Camaqui Mendoza A, Rimba Alvis MA, Vedia Rodríguez J, Morales Porcel A. Sistema Nacional de Farmacovigilancia. La Paz: Ministerio de Salud y Deportes; 2011. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: <http://www.saludpublica.bvsp.org.bo>
11. Agencia Española del Medicamento La farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Real Decreto 1344/2007. Madrid: AGEMED; 2007. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/farmacovigilancia.htm>
12. Agencia Española de Medicamentos. ORDEN SAS/3470/2009. Directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano Madrid: AGEMED; 2011. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/farmacovigilancia/rc1\\_2009\\_2577.pdf](https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/farmacovigilancia/rc1_2009_2577.pdf)
13. Salas Perea RS. La identificación de necesidades de aprendizaje. Rev Cubana Educ Med Super 2003;17(1):25-38
14. Adín J, Serrano-Castro MA. Participación de la industria farmacéutica en el desarrollo de programas de farmacovigilancia. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ. La Farmacovigilancia en España. 1992: 35-6. p. 131-2
15. Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS). Apoyo a la farmacovigilancia en los países en vías de desarrollo: La perspectiva de sistemas. Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional. Arlington, Health USAID: Programa SPS; 2009. Acceso: 04/04/2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21530es/s21530es.pdf>
16. de Abajo Iglesias FJ, Madurga Sanz M, Montero Corominas D, Martín-Serrano García G. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. Rev Pediatr Aten Primaria. 2003; 5: 683-706. Acceso: 03/02/2018. Disponible en: <http://www.dinarte.es/pap/num20/pdf/Farmacovigilancia%20en%20una%20agencia.pdf>
17. Petit I. Análisis del sistema de farmacovigilancia en una industria farmacéutica. Santiago, Chile: Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas; 2014-08. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: <http://www.repositorio.uchile.cl/handle/2250/117309>
18. Inspecciones de Buenas Prácticas para la industria farmacéutica. Argentina, Buenos Aires: ANMAT; 2016. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/inspecciones-buenas-practicas-FVG-guia-industria.pdf>
19. Organización Panamericana de la Salud. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Planes de gestión de riesgos para las Américas. Washington, D. C.: OPS; 2013. Acceso: 04/05/2018. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=22483&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22483&Itemid=)

Recibido: 04/06/2018

Aceptado: 07/06/2018

*Giset Jiménez López.* Centro de Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300. E-mail: [giset@cecmed.cu](mailto:giset@cecmed.cu)



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

## VIGILANCIA ACTIVA RELACIONADA CON LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS DESDE LA AUTORIDAD REGULADORA NACIONAL

### Active surveillance of the safety of medicines from the National Regulatory Authority

Ismary Alfonso Orta,<sup>1</sup> Giset Jiménez López,<sup>2</sup> Alina Martínez Rodríguez,<sup>3</sup> Midsay López Leyte,<sup>4</sup> Patria María Abreu Perú,<sup>5</sup> María Elena Fernández Tablada,<sup>6</sup> Grethel Ortega Larrea<sup>7</sup> y Reynaldo Hevia Pumariega<sup>8</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos necesita para su fortalecimiento de una estrategia de vigilancia activa, para garantizar medicamentos con calidad, seguros y eficaces, una vez comercializados.

**Objetivo:** Describir los resultados alcanzados desde la creación e implementación de la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora en Cuba, en el periodo 2014 - 2017.

**Métodos:** Se designó un grupo multidisciplinario de especialistas para conformar la red de vigilancia activa de la Autoridad. Se realizaron estudios observacionales, multicéntricos de farmacovigilancia activa orientada hacia medicamentos, tipos específicos de reacciones adversas y poblaciones vulnerables.

**Resultados:** Se creó la red de puntos focales, conformada por 27 sitios centinelas, con presencia de los tres niveles de atención médica. Se diseñaron 130 vigilancias activas, donde se registraron 1 375 reportes de reacciones adversas. Los principales fármacos vigilados y relacionados con los reportes fueron la progesterona 100 mg y anestésicos generales. Las principales reacciones adversas reportadas fueron erupción cutánea y trastornos digestivos. Predominaron las reacciones moderadas (44,9 %), las graves y mortales fueron minoría.

**Conclusiones:** La Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia para Cuba funciona como una red de sitios de vigilancia proactiva para conocer el perfil de seguridad de los medicamentos cuando son utilizados por la población general o por algunos grupos especiales.

**Palabras clave:** vigilancia activa, reacciones adversas a medicamentos, farmacovigilancia

#### ABSTRACT

**Introduction:** The Center for the State Control of Medicines, Equipment and Medical Devices needs to strengthen an active surveillance strategy to ensure quality, safe and effective medicines, once commercialized.

**Objective:** To describe the results achieved since the creation and implementation of the Network of Pharmacovigilance Focal Points of the Regulatory Authority in Cuba, in the period 2014 - 2017.

**Methods:** A multidisciplinary group of specialists was appointed to constitute the active surveillance network of the Authority. Observational, multicenter studies of active drug-oriented pharmacovigilance, specific types of adverse reactions and vulnerable populations were conducted.

**Results:** The network of focal points was created, made up of 27 sentinel sites, with the presence of the three levels of medical attention. We designed 130 active surveillance, which recorded 1 375 reports of adverse reactions. The main drugs monitored and related to the reports were progesterone 100 mg and general anesthetics. The main adverse reactions reported were rash and digestive disorders. Moderate reactions predominated (44.9%), serious and fatal reactions were minority.

**Conclusions:** The Network of Pharmacovigilance Focal Points for Cuba works as a network of proactive surveillance sites to know the safety profile of medicines when they are used by the general population or by some special groups.

**Keywords:** Active surveillance; adverse drug reactions; pharmacovigilance.

<sup>1</sup>Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular.

<sup>2</sup>Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular.

<sup>3</sup>Máster en Epidemiología. Instituto de Medicina Tropical "Pero Kourí.

<sup>4</sup>Máster en Farmacovigilancia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

<sup>5</sup>Máster en Farmacia Clínica. Santiago de Cuba.

<sup>6</sup>Farmacoepidemióloga. Dirección Provincial de Salud. Holguín.

<sup>7</sup>Máster en Farmacología.

<sup>8</sup>Máster en Toxicología Clínica,

## INTRODUCCIÓN

Las autoridades reguladoras sanitarias deciden autorizar un medicamento previa evaluación de sus beneficios y riesgos según los resultados de los ensayos clínicos. Solo podrán comercializarse los medicamentos que demuestren que sus beneficios son superiores a sus riesgos. Esto garantiza el acceso de los pacientes a los tratamientos que necesitan, sin que queden expuestos a efectos adversos inaceptables.<sup>1</sup>

En los ensayos clínicos participa un número relativamente pequeño de pacientes durante un periodo de tiempo limitado. Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son cuidadosamente seleccionados y son objeto de un seguimiento muy riguroso en condiciones controladas. En la práctica clínica habitual, el medicamento es utilizado por un grupo de pacientes mucho más amplio y más diverso, que pueden padecer otras enfermedades y ser tratados con otros medicamentos. Ciertos efectos adversos poco frecuentes pueden observarse únicamente cuando un gran número de personas han utilizado un medicamento durante un tiempo prolongado. Por consiguiente, es vital continuar el seguimiento de la seguridad de todos los medicamentos una vez comercializados.<sup>2</sup>

En grupos de población vulnerables, en especial niños, mujeres embarazadas y ancianos, se necesita más información sobre el uso de los medicamentos. Es importante detectar efectos adversos graves, raros o que solo se producen en estos grupos de edades, y también comprobar el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo en combinación con otros fármacos. La experiencia demuestra que muchos efectos adversos, interacciones con alimentos u otros fármacos y factores de riesgo no se detectan hasta varios años después de la comercialización de un medicamento.<sup>3</sup>

La Farmacovigilancia (FV) es parte importante de las actividades de salud pública y un requisito imprescindible para la detección precoz de riesgos asociados a medicamentos y la caracterización y prevención de reacciones adversas a medicamentos (RAM).<sup>4</sup>

Los sistemas de FV presentan problemas y tienen necesidades particulares, dentro de los que pueden estar presentes: la infranotificación, heterogeneidad, disponibilidad y estabilidad del recurso humano dedicado a estas actividades, el volumen de notificaciones de falla terapéutica, las consecuencias de la adopción de mecanismos rápidos o de insuficiente calidad para el registro sanitario, la incompleta visión de la FV limitada a una actividad de recepción y el reporte de datos.<sup>5</sup>

En la práctica, esto supone contar con un sistema de FV donde se combinen métodos pasivos y activos. Los métodos activos son importantes ya que proporcionan datos pertinentes de poblaciones especiales y medicamentos específicos. Como resultado, se obtiene información para la toma de decisiones y se garantiza la seguridad del paciente

mediante la formulación de advertencias (a pacientes y profesionales sanitarios), la limitación en el modo en que un medicamento debe utilizarse o en su retiro del mercado.<sup>6</sup>

En Cuba, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en su accionar como Autoridad Nacional Reguladora (ANR), coordina es el efector principal del sistema de Vigilancia Post-comercialización de Medicamentos. Este sistema funciona con la participación de diferentes profesionales con funciones y responsabilidades bien definidas.<sup>5</sup> El Sistema Cubano de Farmacovigilancia (SCFV), como uno de los subsistemas, está integrado por la Unidad Coordinadora Nacional, ubicada en la Dirección de Medicamentos y Tecnología Médica del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y un total de 16 responsables de FV provinciales, con un programa de notificación pasiva, espontánea, en todo el país, para todos los profesionales y técnicos de la salud.<sup>7</sup>

Con este motivo, el área de Vigilancia Post-comercialización del CECMED, se propuso crear e implementar la Red de Puntos Focales de FV de la ANR en Cuba. Esta red posee como objetivo principal fortalecer la vigilancia de la seguridad de los medicamentos, específicamente la detección, análisis y gestión de las reacciones adversas y generar información para la toma de decisiones vinculadas a la seguridad y uso racional de los fármacos. Además, promover el intercambio de información que potencie la integración entre profesionales de la salud y la autoridad reguladora de medicamento,s así como desarrollar de manera conjunta actividades de capacitación e investigación en materia de seguridad de medicamentos.

El presente trabajo tiene como objetivo describir los resultados alcanzados desde la creación e implementación de la Red de Puntos Focales de FV de la ANR en Cuba, en el periodo 2014 - 2017.

## MÉTODOS

El trabajo se desarrolló en dos etapas. Durante la primera etapa los especialistas del área de Vigilancia Post-comercialización del CECMED, analizaron los aspectos metodológicos de la vigilancia activa vinculada con la seguridad de los medicamentos para su incorporación al SCFV. Estos aspectos se discutieron con especialistas del Departamento de Análisis, Planificación y Farmacoepidemiología del MINSAP, ambos grupos con experiencia en la actividad de FV y otros problemas relacionados con los medicamentos.

Se empleó la técnica de revisión bibliográfica y documental, mediante un enfoque de niveles múltiples, se planificó la estrategia de búsqueda utilizando palabras clave como vigilancia activa, farmacovigilancia, vigilancia post-comercialización, monitoreo intensivo, reacciones adversas a medicamentos. Se seleccionó la información más relevante que se utilizó en la revisión bibliográfica de los aspectos relacionados y en la discusión e intercambio de los especialistas.

Se confeccionó una propuesta de estructura y funcionamiento de la Red de Puntos Focales de la ANR. La propuesta final se discutió con los especialistas designados y las recomendaciones se consensuaron por todo el equipo de trabajo. La selección e incorporación de los integrantes a la Red se realizó previa evaluación por parte del grupo coordinador del CECMED, con el consentimiento y la voluntariedad de las instituciones seleccionadas. Las instituciones cumplieron los requisitos técnicos establecidos tales como, contar con un sistema de FV y personal entrenado en la actividad, para garantizar la calidad de la vigilancia y su contribución a la red. Luego de la selección se realizó la capacitación y motivación necesaria para lograr un funcionamiento adecuado.

En la segunda etapa se realizaron estudios observacionales, descriptivos de FV activa orientada a medicamentos de interés y en poblaciones especiales (niños y ancianos). La red de puntos focales utilizó procedimientos de la vigilancia intensiva, basados en la recolección sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos adversos a medicamentos seleccionados. Cada institución contó con dos contactos para notificar los efectos adversos a la ARN. Las RAM se reportaron en el modelo oficial del MINSAP 33-36-02. El reporte se evaluó, codificó y registró en la base de datos del SCFV por parte de los activistas de FV de las instituciones focales y se envió a la ANR. Los efectos adversos graves y mortales se reportaron acorde a lo establecido en las Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de FV<sup>7</sup> y la Regulación No. 51 - 2008 del CECMED sobre los requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la comercialización.

Luego del cierre de cada acción de vigilancia específica y análisis de la información por los especialistas de la ANR, los reportes se incorporaron a la base de datos nacional especificando en el campo observaciones, que procedían de la vigilancia activa realizada por la red de puntos focales de la Autoridad Reguladora del país.

Se estableció un compromiso por parte de las instituciones en mantener una comunicación expedita y regular mientras se encontraban en el periodo de vigilancia, que osciló entre tres y seis meses según el tipo de medicamento, paciente o motivo por el cual se realizó la vigilancia.

En el procesamiento de los resultados se utilizó estadística descriptiva (frecuencias absolutas y relativas) y se expresaron en tablas y figuras para su mejor comprensión. Durante el análisis de la información no se consideraron los datos de identidad de los profesionales ni de los pacientes portadores de RAM u objeto de la vigilancia. Esta información tuvo carácter confidencial.

## RESULTADOS

La red de puntos focales es el conjunto de profesionales responsables de la actividad de FV en instituciones

seleccionadas, coordinados por los especialistas del área de vigilancia post-comercialización del CECMED.

Se incluyeron 27 puntos focales, conformados por 18 institucionales pertenecientes a los tres niveles de atención médica (primario, secundario y terciario), con la incorporación en el 2016 de una farmacia principal municipal y un consultorio del médico de la familia. A nivel municipal, se contó con la participación de seis puntos focales (Regla, 10 de octubre, Marianao, Guanabacoa, Boyeros, Plaza). Como sitios provinciales se incorporaron tres (La Habana, Cienfuegos y Holguín), y de manera puntual se trabajó además con Santiago de Cuba, Granma y Guantánamo. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de puntos focales que conforman la Red de la ARN según tipo. CECMED, 2014-2017

Tipo de Puntos focales	No.	%
Institucionales	18	66,7
Municipales	6	22,2
Provinciales	3	11,1
Total	27	100

La tabla 2 muestra las vigilancias realizadas por año en el periodo de estudio y los principales fármacos objeto de dicha vigilancia. En el 2014, el 69,8 % (30 fármacos) fueron de producción nacional donde se encontraban el carvedilol, clopidogrel, glimepirida, ácido zolendríco, y los antirretrovirales dentro de los más frecuentes. El 30,2 % (13 medicamentos) fueron importados, entre ellos, se destacaron las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), diltiazem, memantine, y sotalol. Durante el 2015, los principales medicamentos sometidos a vigilancia fueron los antibacterianos de alto costo y uso estratégico (37,5 %), tales como Meropenem, Linezolid, Cefepime,

**Tabla 2.** Vigilancia activa realizada por los puntos focales de la ARN según año y principales fármacos vigilados. CECMED, 2014-2017

Año	No.	%	Principales de fármacos sujetos a vigilancia activa
2014	43	33,1	Carvedilol, clopidogrel, glimepirida, ácido zolendríco, antirretrovirales, diltiazem, memantine, sotalol, misoprostol
2015	43	33,1	Meropenem, cefepime, linezolid, aztreonam, teicoplanina, levofloxacina, azitromicina, BCG inmunoterápico, goserelina
2016	26	20,0	Progesterona 100 mg y 250 mg de depósito, zidovudina, docetaxel, efavirenz y nevirapina.
2017	18	13,8	Fluticasona spray, Naproxeno supositorio, Aciclovir suspensión y Sumatriptan en ampollitas y tabletas, amikacina, anestésicos, misoprostol
Total	130	100	

Aztreonam y medicamentos biológicos y biotecnológicos (12,5 %) presentes en el cuadro básico del país como el Factor Estimulante de Colonias y la Goserelina. En el 2016, las vigilancias se enfocaron a la Progesterona 100 mg y 250 mg de depósito, Zidovudina, Docetaxel, Efavirenz, y Nevirapina.

La Fluticasona spray, Naproxeno supositorio, Aciclovir suspensión, Sumatriptan en ampollitas y tabletas, Amikacina, anestésicos, Misoprostol fueron los principales fármacos sometidos a vigilancia activa durante el 2017. Los antirretrovirales se han mantenido como una línea permanente de vigilancia durante todo el periodo del estudio.

Otras vigilancias activas se realizaron ante notificaciones de fallas de calidad al Praziquantel, Carboplatino y Docetaxel.

Se reportaron 1 375 reacciones adversas a los medicamentos sujetos a vigilancia. Los años 2014 y 2017 mostraron las mayores cifras. (Fig. 1).

Los principales fármacos relacionados y el tipo de reacción notificada se presentan en la tabla 3. La Progesterona 100 mg se relacionó con un mayor número

de reportes (12,4 %), seguido del Propofol (11,0 %) y el Tiopental (8,9 %).

No se realizaron reportes de RAM el periodo de la vigilancia a medicamentos tales como, Ácido acetil salicílico, Sotalol, Eritropoyetina, Filgastrim, Rituximab, Ácido zolendróico, BCG inmunoterápico, fluticasona spray, y aciclovir en suspensión.

Se observó un predominio de reacciones adversas que afectan al aparato digestivo, la piel, sistema cardiovascular, manifestaciones generales y reacciones en el sitio de la aplicación.

El análisis de la intensidad de las reacciones adversas se muestra en la figura 2. Durante el periodo de estudio predominaron las reacciones moderadas (617 reportes) que representaron el 44,9 %, seguidas de las reacciones leves que se correspondieron con 41,5 % (587 reportes).

Las reacciones graves y mortales fueron minoría (12,2 y 0,5 % respectivamente). Las reacciones graves y mortales se relacionaron con los antirretrovirales (zidovudina, nevirapina, estavudina, efavirenz, tenofovir),

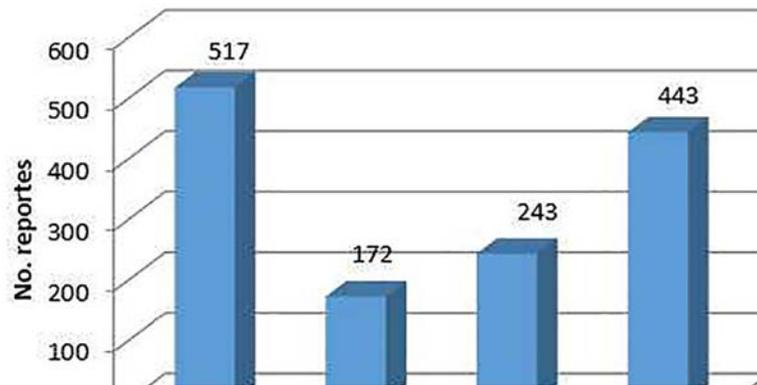
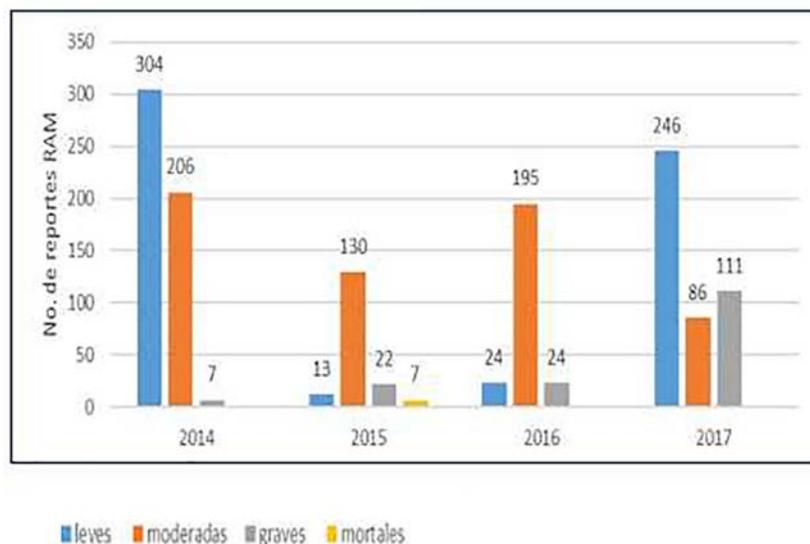


Fig. 1. Reportes de reacciones adversas a medicamentos sujetos a vigilancia activa. CECMED, 2014-2017.

Tabla 3. Principales fármacos relacionados con el reporte y tipo de RAM notificada. CECMED, 2014-2017

Principales fármacos	No.	%	Tipo de RAM
Progesterona 100 mg	170	12,4	Celulitis en los glúteos, dolor y enrojecimiento en el sitio de la inyección, erupción cutánea, fiebre
Propofol	151	11,0	Erupción cutánea
Tiopental sódico	123	8,9	Erupción cutánea
Succinil colina liofilizado 500mg	91	6,6	Bradicardia
Amlodipino 10 mg	91	6,6	Dolor abdominal, boca seca, calambres, edema maleolar, angioneurótico y facial, mareos, hipotensión arterial, cefalea
Docetaxel	65	4,7	Diarrea, erupción cutánea, habones, taquicardia, vómitos, disnea
Zidovudina	49	3,6	Anemia, erupción cutánea, lipodistrofia, leucopenia, polineuropatía, vómitos
Nevirapina	46	3,3	Erupción cutánea, hepatotoxicidad, necrosis tóxica epidérmica, síndrome de síndrome de Stevens Johnson
Halotano	29	2,1	Bradicardia
Estavudina	24	1,7	Hepatomegalia, lipodistrofia, polineuropatía, vómitos



**Fig 2.** Reacciones adversas detectadas por los puntos focales de la ARN según intensidad y año. CECMED, 2014-2017.

citostáticos (cisplatino, docetaxel), coadyuvantes de la anestesia (succinil colina liofilizado 500mg) y anestésicos generales (halotano). Durante los años 2014, 2016 y 2017 no se reportaron casos mortales.

Otros problemas relacionados con los medicamentos notificados reportados por los puntos focales fueron problemas de calidad relacionadas con Dacarbacina y Docetaxel, falla de efectividad del Misoprostol, y reporte directo de RAM por los pacientes a la Progesterona 100mg.

Como parte de las medidas tomadas en respuesta a los resultados obtenidos, se emitieron dos comunicaciones de riesgo dirigidas a los profesionales sanitarios, la primera en noviembre del 2015<sup>8</sup> y relacionada con Menadiona sodio bisulfito que contiene alcohol bencílico. Uso no recomendado en recién nacido y prematuro y la asociación de Mabthera (Rituximab) con necrosis tóxica epidérmica y el síndrome de Stevens Johnson, emitida en agosto de 2015.<sup>9</sup> Además una nota informativa relacionada con la preparación del producto Docetaxel 80 mg, en febrero de 2016.<sup>10</sup>

La Red de Puntos Focales mantuvo contacto *on line* entre sus miembros a través de comunicaciones, actividades de información, cooperación y capacitación sobre los problemas de uso y seguridad de medicamentos y encuentros presenciales, para la toma de decisiones y garantizar el uso racional y seguro de los medicamentos en el país.

## DISCUSIÓN

La vigilancia activa, si bien no resuelve todos los problemas de seguridad del medicamento, sí se anticipa a la aparición de posibles riesgos para el paciente o grupos de pacientes. Se recomienda considerar esta herramienta para reforzar los programas de FV en las instituciones y en

general del país. Es una estrategia eficaz para la detección, evaluación, resolución y prevención de RAM.

La infranotificación de reacciones adversas a través del reporte espontáneo, es la principal desventaja de este método. Es válido destacar que este tipo de reporte prioriza la notificación de RAM graves y muchas veces no considera las moderadas ni las leves, que igualmente pueden tener impacto clínico, un elemento más a favor de la combinación de métodos.<sup>11</sup>

Los requisitos para la selección de los fármacos vigilados se relacionaron con los criterios de ser fármacos con eficacia en el tratamiento de enfermedades en las cuales su empleo justifique los riesgos a los que está expuesto el paciente, fármacos con estrecho margen terapéutico, y fármacos que presentan mayor frecuencia de efectos adversos con respecto a otras alternativas terapéuticas menos eficaces, destinados al tratamiento de la misma enfermedad. Los medicamentos de reciente introducción al Cuadro Básico de Medicamentos, fármacos con alertas internacionales de seguridad o problemas de calidad y medicamentos en poblaciones vulnerables, son aspectos de peso para incorporarlos a la vigilancia.

Los tipos de reacciones adversas notificadas, fueron los esperados. La erupción cutánea es una reacción adversa de las más informadas en la literatura relacionada fundamentalmente con el uso de los medicamentos. Los exantemas medicamentosos, habones y el eritema, son considerados reacciones de hipersensibilidad farmacológica frecuentes y ocurren hasta en 95 % de los casos.<sup>12</sup>

En relación con la evaluación de la intensidad el predominio de reacciones leves y moderadas se corresponde con el tipo de vigilancia, pues en las vigilancias activas se reportan todos los efectos adversos que ocurran por sencillos

que parezcan. *Hernández* y otros, en Cuba, en una vigilancia activa realizada en la terapia intensiva de un hospital pediátrico reporta 71,4 % de reacciones leves.<sup>13</sup>

La evaluación de problemas de seguridad de medicamentos y el procedimiento de toma de decisiones es una actividad compleja no solo por la naturaleza de los datos que normalmente se manejan, sino también porque está sujeta a una serie de normativas y procedimientos legales.

La FV está experimentando evoluciones muy notables donde se destaca la creciente demanda de información por parte de la sociedad respecto a los riesgos de los medicamentos. Es a través de la información que será posible la corresponsabilidad en el uso de los medicamentos, entre todos: agencias, compañías farmacéuticas, profesionales y usuarios, para prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos.

Este trabajo permite informar, por primera vez, que Cuba cuenta con una red de vigilancia activa de la Autoridad Reguladora, que fortalece la FV en el país por el hecho de poder combinar diferentes métodos en la detección de reacciones adversas a los medicamentos.

Aporta una metodología nueva en la detección y reporte de las reacciones adversas a medicamentos por la Autoridad Reguladora de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, que se incorpora en los análisis de vigilancia de la seguridad de los medicamentos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

Se obtiene una información para la toma de decisiones y que permite actuar con rapidez para garantizar la seguridad del paciente en caso necesario. Propicia el intercambio y análisis de información, que potencia la integración entre profesionales de la salud y la autoridad reguladora de medicamentos.

Las publicaciones realizadas con los resultados obtenidos constituyen literatura de referencia para los prescriptores y estudiantes ya que contribuye al conocimiento de los perfiles de seguridad de los medicamentos.

Constituyen una alerta para la población que se autome dica, por lo que se debe advertir al paciente de los riesgos que están sometidos cuando realizan esta mala práctica.

La FV activa permite optimizar recursos, prevenir eventos adversos que puedan potencialmente causar morbilidad importante o incluso letalidad o determinar problemas que podrían ser responsables del fracaso terapéutico.<sup>14</sup>

Se concluye que las RAM constituyen un problema mayor para los pacientes, con una considerable incidencia. La implementación de un sistema de FV activa aumenta la detección de dichas RAM, aminora la subnotificación existente y promueve su prevención. La Red de Puntos Focales de FV en Cuba funciona como una red de sitios de vigilancia proactiva para conocer el perfil de seguridad de los medicamentos cuando son utilizados por la población general o en algunos grupos especiales.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez-Cristiá R. Regulación sanitaria en salud: situación actual y perspectivas. Anuario Científico CECMED. 2012; Año 10:7-12.
2. Organización Panamericana de la Salud. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación. "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas". Washington, D. C.: OPS;© 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5). Acceso: 25 agosto 2016. Disponible en: <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Technical-Doc-5-web.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Ayuda de Memoria. 2008. Por una estrategia Nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado. Acceso: 18 junio 2014. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17808es/s17808es.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud. 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.
5. Hevia-Pumariega RB. Principales resultados del Sistema de Vigilancia Postcomercialización de Medicamentos. Anuario Científico CECMED. 2012; Año 10: 39-53.
6. OMS. La Farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Ginebra :OMS; 2004. Acceso: 26/04/2012. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs>
7. Jiménez G, Alfonso I. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de Farmacovigilancia. La Habana. UNCFv; 2011.
8. CECMED. Menadiona sodio bisulfito que contiene alcohol bencílico. Uso no recomendado en recién nacidos y prematuros. COMUNICACIÓN DE RIESGO No.10/2015. La Habana: CECMED; 2015. Acceso: 26/04/2017 Disponible en: [http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/comuc\\_riesgo/cr\\_1015\\_menadiona.pdf](http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/comuc_riesgo/cr_1015_menadiona.pdf)
9. CECMED. Asociación de Mabthera (rituximab) con necrosis tóxica epidérmica y el Síndrome de Stevens Johnson. COMUNICACIÓN DE RIESGO No.8/2015. La Habana: CECMED; 2015. Acceso: 26/04/2017 Disponible en: [http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/comuc\\_riesgo/cr\\_08-2015\\_mabthera\\_y\\_nte\\_para\\_web.pdf](http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/comuc_riesgo/cr_08-2015_mabthera_y_nte_para_web.pdf)
10. CECMED. Nota Informativa. La Habana: CECMED; 2016. Acceso: 25/05/2017 Disponible en: [http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/comuc\\_riesgo/nota\\_informativa\\_docetaxel.pdf](http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/comuc_riesgo/nota_informativa_docetaxel.pdf)
11. Alfonso I, Jiménez G. Métodos de farmacovigilancia. En: Colectivo de Autores, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 97 -118.
12. Cervini AB, Buján MM, Pierini AM. Farmacodermias en la infancia. Dermatol. Argent. 2011;17(2):100-09.
13. Hernández Núñez A, Tasé Martínez MJ, Chea González N, Jiménez López G. Vigilancia activa de reacciones adversas medicamentosas en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed. 2013;3:16-21.
14. Machado-Alba JE, Giraldo-Giraldo C, Moncada-Escobar JC. Farmacovigilancia activa en pacientes afiliados al sistema general de seguridad social en salud. Rev Salud pública. 2010;12 (4):580-8.

Recibido: 20/06/2018  
Aprobado: 29/06/2018

*Ismayr Alonso Orta*. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300. E-mail: [isma@cecmed.cu](mailto:isma@cecmed.cu)

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

## REACCIONES ADVERSAS MORTALES A MEDICAMENTOS NOTIFICADAS A LA AUTORIDAD REGULADORA NACIONAL

### Fatal adverse drug reactions from the National Regulatory Authority

Dailen Varona Ramírez,<sup>1</sup> Giset Jiménez López,<sup>2</sup> Ismary Alfonso Orta<sup>3</sup> y Sarah Iris Victoria González<sup>4</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** Las reacciones adversas a medicamentos tienen consecuencias negativas para la salud, son causa de morbilidad y mortalidad subestimada.

**Objetivo:** Exponer las características de las reacciones adversas mortales reportadas en Cuba.

**Métodos:** Estudio descriptivo y transversal de serie de casos en farmacovigilancia. Se analizaron todos los reportes de reacciones adversas mortales notificadas a la Autoridad Reguladora Nacional en cinco años. Se caracterizaron según variables clínicas y demográficas.

**Resultados:** Se recibieron 97 reportes de reacciones adversas mortales. La mayoría de La Habana (35,1%). El nivel de atención secundario de salud representó el 57,7 %. Los adultos mayores fueron los más afectados (45,4 %) y predominó el sexo femenino (57,7 %). El grupo farmacológico de los antineoplásicos e inmunosupresores aportó el mayor número de notificaciones (36,1 %), seguido por los antibacterianos (24,7 %), representados por la ceftriaxona (6,2 %). Según el tipo de reacción mortal predominó el paro cardiorrespiratorio (21,6 %) y el shock anafiláctico (18,6 %). El 45,4 % de las reacciones se clasificaron según la imputabilidad como posibles y de rara frecuencia de aparición (35,1%).

**Conclusiones:** El análisis de las reacciones adversas mortales en Cuba, demuestra que existen riesgos asociados a los fármacos, que predominan en mujeres, adultos mayores y afectan fundamentalmente al sistema cardiovascular y el organismo como un todo.

**Palabras clave:** Reacciones adversas a medicamentos, efectos adversos mortales.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Adverse drug reactions have negative consequences for health, represent a cause of underestimated morbidity and mortality.

**Objective:** To present the characteristics of the fatal adverse reactions reported in Cuba.

**Methods:** Descriptive and cross-sectional study of pharmacovigilance cases. All reports of fatal adverse reactions reported to the National Regulatory Authority in five years were analyzed. They were characterized according to clinical and demographic variables.

**Results:** Ninety-seven reports of fatal adverse reactions were received. Most of them were from Havana (35.1%). The level of secondary health care represented 57.7%. Older adults were the most affected (45.4%) and females predominated (57.7%). The pharmacological group against neoplasias and immunosuppressant provided the highest number of notifications (36.1%). Keeping on the order they were followed by antibacterial (24.7%), represented by ceftriaxone (6.2%). The types of fatal reactions that predominated were cardiorespiratory arrest (21.6%) and anaphylactic shock (18.6%). 45.4% of the reactions were classified according to their imputation as possible, and of rare frequency of appearance (35.1%).

**Conclusions:** The analysis of fatal adverse reactions in Cuba, shows that there are risks associated with drugs, which predominate in women, older adults, affecting fundamentally the cardiovascular system, and the body as a whole.

**Keywords:** Adverse drug reactions, fatal side effects.

<sup>1</sup> Máster en Economía de la Salud.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular.

<sup>3</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular.

<sup>4</sup> Especialista en Higiene y Epidemiología.

## INTRODUCCIÓN

El uso de los productos farmacéuticos en la práctica médica se ha incrementado considerablemente en los últimos años, y así también la incidencia de los problemas relacionados con el uso de los medicamentos (PRM).<sup>1</sup> Según el Segundo Consenso de Granada los PRM se definen como los resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados o reacciones adversas a medicamentos (RAM).<sup>2</sup> Sin embargo, para los profesionales de la salud aún les resulta difícil reconocer y prevenir estas RAM.<sup>1</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las RAM como aquella respuesta que es nociva y no deseada, que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas.<sup>2</sup>

En la actualidad, las RAM constituyen un problema importante para los sistemas de salud, que suscita la atención de profesionales, organizaciones, administraciones y autoridades sanitarias. Representan una causa de morbilidad y mortalidad subestimada e incrementan los costos de la atención a la salud.<sup>3</sup>

Según la magnitud del efecto provocado en un individuo (intensidad o gravedad), se clasifican como leve, moderada, grave y mortal. Las consideradas RAM mortales son aquellas que contribuyen directa o indirectamente a la muerte de una persona.<sup>4,5</sup>

A nivel internacional, un estudio en España, publica que el 19,4 % del ingreso hospitalario del servicio de urgencias fueron consecuencia directa de los resultados clínicos negativos asociados al uso de medicamentos. El 20,4 % de dichos ingresos requirieron traslado a la unidad de cuidados intensivos o provocaron daño permanente y 2 % ocasionó la muerte de los pacientes.<sup>6</sup>

En la región de las Américas en una revisión sistemática de México, se reporta que aproximadamente entre 2,4 % y el 12,0 % de todas las admisiones hospitalarias están relacionadas con alguna RAM. Las fatales están en un rango entre el 0,05 % al 0,44 %.<sup>1</sup> En Argentina, en el 2013 se realizó un estudio prospectivo observacional en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires. Entre sus resultados registra que la mortalidad global fue de 7 % y la atribuible a RAM observada, de 1 %.<sup>7</sup>

En Cuba como antecedentes, cuentan investigaciones sobre reacciones adversas realizadas en hospitales de La Habana. Estos estudios descriptivos de detección de RAM se realizaron en el Instituto Superior de Medicina Militar Doctor Luis Díaz Soto, el Hospital Salvador Allende y el Hospital Calixto García; en su conjunto abarcaron el período del 2000 al 2006. Las RAM mortales se presentaron en el 1,08 %.<sup>8-10</sup> En el año 2014 se publicó un estudio descriptivo, donde se trabajó con todas las notificaciones de pacientes con RAM que pusieron en peligro la vida del paciente u

ocasionado su muerte, en el que se reportaron el 17,3 % de RAM mortales.<sup>11</sup>

En Cuba la información disponible sobre RAM mortales es escasa, solo se ha realizado un estudio publicado en el 2012<sup>12</sup> que trata la RAM mortal propiamente dicha en el que se informa que estas representaron el 0,2 %. Otros estudios nacionales realizados consideran las RAM graves y mortales a partir de los reportes de sospecha de RAM recibidos en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Sin embargo, se desconocen las características de las RAM mortales según variables demográficas y variables propias de este tipo de reacción. Los resultados de esta investigación pueden ser útiles en la toma de decisiones por la Autoridad Reguladora Nacional.

Por lo antes expuesto, el presente trabajo tiene como objetivo exponer las características de las reacciones adversas mortales reportadas en Cuba.

## MÉTODOS

Es un estudio descriptivo y transversal, de serie de casos en farmacovigilancia en el que se analizaron todos los reportes de RAM mortales recibidos en Cuba, en el periodo comprendido entre el 1ro de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016. El universo estuvo conformado por 97 reportes de RAM mortales. Estas se clasificaron de acuerdo a variables clínicas y demográficas como el sexo, la edad (pediatría: menores de 19 años, adultos: entre 19 y 59 años y geriatría: 60 años y más), los antecedentes patológicos personales (APP), el nivel de atención de salud, la provincia, así como variables propias de las reacciones adversas (tipo de RAM mortal, sistema de órganos afectado, fármaco sospechoso, grupo farmacológico, imputabilidad y frecuencia).

La imputabilidad se clasificó como definitiva, probable, posible, condicional y no relacionada) según Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.<sup>13</sup> Por su parte, la frecuencia se clasificó como frecuente, ocasional, rara y no descrita posterior a la revisión del Formulario Nacional de Medicamentos.<sup>14</sup>

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de los resultados, frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos para mejor comprensión.

La investigación se centró en el aspecto puramente científico, sin afectaciones para instituciones del Sistema Nacional de Salud ni profesionales sanitarios. Los datos personales no se recogieron en la base de datos que se elaboró al efecto, por lo que no se violó la privacidad de los pacientes. Asimismo, se mantuvo la confidencialidad de los notificadores.

## RESULTADOS

De acuerdo a las variables estudiadas, el mayor número de RAM mortales según grupos de edades correspondió a los pacientes geriátricos con 45,4 %, seguido de los adultos

con 41,2 %. En todos los grupos de edades analizados, hubo predominio del sexo femenino (57,7 %), con excepción de pediatría en el que prevaleció el masculino. (Tabla 1).

En el 55,7 % de los reportes de RAM mortales, los pacientes refirieron en el momento de la notificación ser pacientes sanos (54 notificaciones) y el 44,3 % (43 reportes) tenían APP. Dentro de los pacientes que tenían alguna enfermedad asociada, las más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Se encontraron casos de pacientes que presentaban estas enfermedades de forma conjunta, e incluso vinculadas a la cardiopatía isquémica o al asma bronquial.

Los mayores reportes de RAM mortales provinieron de instituciones del segundo nivel de atención (56; 57,7 %), seguido del tercer nivel de atención (31; 32,0 %) y por último el primer nivel de atención (10; 10,3 %).

De todas las provincias, La Habana tuvo el mayor número de reportes de RAM mortales en este periodo (34 reportes, 35,1 %), seguido de Villa Clara (13 reportes, 13,4 %), Santiago de Cuba (10 reportes, 10,3 %), Camagüey (9 reportes, 9,3 %) y Holguín (7 reportes, 7,2 %). La Isla de la Juventud fue la única provincia del país que no reportó efectos adversos mortales.

Los cinco efectos adversos mortales más reportados fueron el paro cardiorrespiratorio (21 notificaciones; 21,6 %) seguido del shock anafiláctico (18 notificaciones; 18,6 %). Estos cinco tipos de efectos adversos mortales ocuparon el 60,7 % del total de reportes. (Fig. 1).

El sistema de órganos más afectado por las RAM mortales fue el cardiovascular con 34 notificaciones (35,1 %), seguido del sistema respiratorio con 18 casos (18,6 %), las manifestaciones generales (16,5 %) y el sistema hemolinfopoyético (16,5 %), estos dos últimos con 16 reportes respectivamente. (Tabla 2).

Los fármacos con más notificaciones de RAM mortales, con 6 reportes cada uno para 6,2 %, fueron la ceftriaxona y el Heberprot-P®. (Fig. 2).

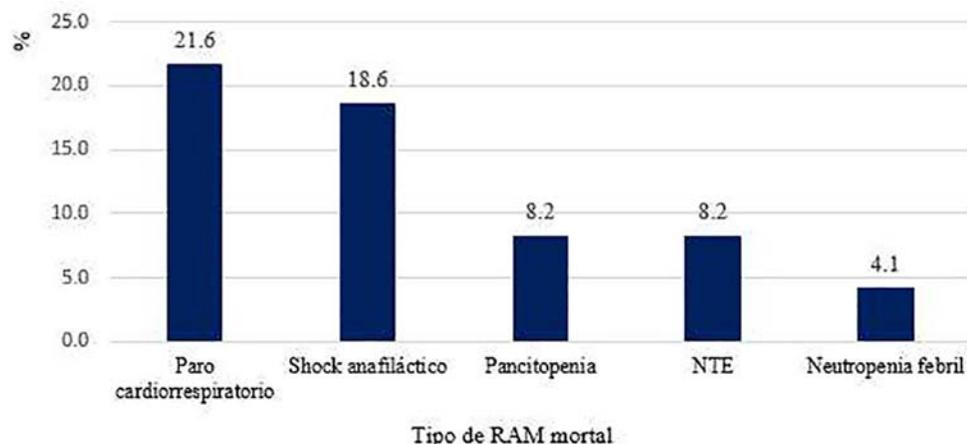
El grupo farmacológico más relacionado con las RAM mortales fue el de los antineoplásicos (36 notificaciones; 36,1 %). Este grupo fue causa de urgencias médicas en hematología. Le siguió en orden el grupo de los antibacterianos (24 reportes; 24,7 %). (Tabla 3).

En cuanto a imputabilidad, predominaron las reacciones adversas posibles (44; 45,4 %), seguidas de las probables (41; 42,3 %) y las condicionales (12, 12,4 %). No hubo reportes de RAM no relacionadas ni definitivas.

**Tabla 1.** Distribución de los pacientes con notificaciones de reacciones adversas mortales según grupo de edad y sexo. Cuba, 2012 - 2016

Grupo de edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No	%
	No	%	No	%		
Pediatría	5	5,15	8	8,2	13	13,4
Adultos	26	26,8	14	14,4	40	41,2
Geriatría	25	25,8	19	19,6	44	45,4
Total	56	57,7	41	42,3	97	100

NTE: Necrosis tóxica epidérmica  
Fuente: Base de datos FarmaVigiC

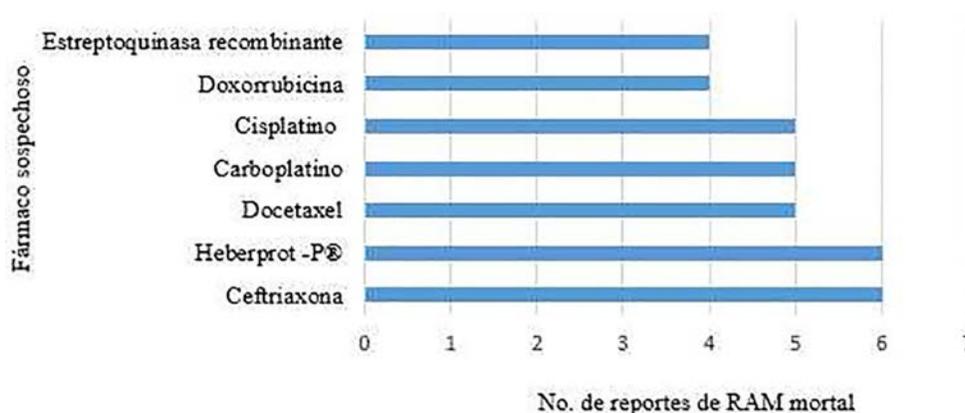


**Fig. 1.** Principales tipos de RAM mortales. Cuba, 2012 - 2016.

**Tabla 2.** Distribución de las notificaciones de RAM mortales, según sistema de órganos afectado. Cuba, 2012 – 2016

Sistema de órganos	Número	Porcentaje
Cardiovascular	34	35,1
Respiratorio	18	18,6
Manifestaciones Generales	16	16,5
Hemolinfopoyético	16	16,5
Piel	8	8,2
Digestivo	2	2,1
Sistema nervioso central	2	2,1
Metabolismo y nutrición	1	1,0
Total	97	100

Fuente: Base de datos FarmaVigiC.

**Fig. 2.** Principales fármacos sospechosos de RAM mortales. Cuba, 2012 – 2016.**Tabla 3.** Grupos farmacológicos más reportados relacionados con RAM mortales. Cuba 2012-2016

Grupos farmacológicos	No n= 97	Porcentaje
Antineoplásicos*	35	36,1
Antibacterianos	24	24,7
Analgésicos no opioides	6	6,2
FADPC**	6	6,2
Sangre/ derivados	4	4,1

Nota: \*Antineoplásicos e inmunosupresores. \*\*Fármacos que alteran la diferenciación y la proliferación cutánea.

Fuente: Base de datos FarmaVigiC

Las RAM mortales clasificadas como raras ocuparon el primer lugar con 34 reportes (35,1 %), le siguieron las ocasionales con 27 reportes (27,8 %), las frecuentes ocuparon el tercer lugar con 24 reportes (24,7 %) y por último,

las no descritas con 12 reportes para un 12,4 %. De forma general, las RAM de baja frecuencia de aparición ocuparon el 75,3 %.

## DISCUSIÓN

En los grupos de edades, el predominio de RAM mortales en los ancianos se correspondió con diferentes publicaciones internacionales, donde los adultos mayores son el grupo de edad que más notificaciones de RAM poseen.<sup>15,16</sup> La mayor vulnerabilidad para padecer RAM en los ancianos se debe a que tienen peculiaridades distintivas como los cambios fisiológicos propios de esta edad, enfermedades que modifican la farmacocinética y la farmacodinamia con alteración de la respuesta de los fármacos, comorbilidad elevada con tratamientos de larga duración, polifarmacia e interacciones medicamentosas, incumplimiento del tratamiento, automedicación y disminución de la capacidad compensatoria a las acciones farmacológicas.<sup>17-19</sup>

El predominio de RAM mortales en la mujer en este estudio fue similar a estudios internacionales.<sup>20-22</sup> La literatura indica que la mujer tiene mayor riesgo que el hombre para desarrollar cualquier tipo de RAM, lo que se ha relacionado con un menor metabolismo hepático femenino, mayor consumo de medicamentos y distintos factores biológicos como cambios hormonales, mecanismos inmunológicos y respuesta diferente a los fármacos. Otra explicación podría ser que las mujeres son más dadas a manifestar o expresar su malestar que los hombres o, que las condiciones materiales de vida y sus funciones (maternas, domésticas, sexuales y otras) conllevan a una mayor comorbilidad.<sup>23,24</sup>

Los resultados obtenidos para la presencia de APP en este trabajo coincidieron con otro estudio cubano, que explica que de todos los pacientes fallecidos por RAM, el 50 % tenían enfermedades concomitantes.<sup>12</sup> Sin embargo, esta situación podría obedecer a que en el modelo de reporte, el campo APP no es de obligatorio llenado, por lo que podría omitirse por el notificador sin necesidad de invalidar el reporte. El APP en consideración de los autores de esta investigación es una información valiosa para caracterizar una RAM, ya que la propia enfermedad concomitante podría explicar la RAM presentada y esta no ser causada por el medicamento sospechoso de producirla.

Los informes anuales de farmacovigilancia refieren de forma general, que el mayor número de notificaciones son del primer nivel de atención.<sup>25,26</sup> Este comportamiento es debido al tipo de RAM, ya que al ponerse en peligro la vida, los pacientes necesitan atención de urgencia y es en los hospitales donde acude la mayor parte de los pacientes graves.

Los resultados encontrados para las provincias, coincidieron con los informes anuales de farmacovigilancia, donde se destaca el trabajo de Villa Clara, Camagüey, Cienfuegos, Holguín y Santiago de Cuba que mantienen el cumplimiento de los indicadores propuestos.<sup>25,26</sup> El mayor número de reportes de La Habana pudiera tener relación con la información que brinda el censo de población, de ser esta provincia la más poblada del país, además es donde se concentra el mayor número de hospitales y otras instituciones de tercer nivel que atienden a la población de todas las provincias.

Los efectos adversos mortales más reportados aquí coincidieron con los publicados en un estudio internacional<sup>16</sup> que reporta la parada cardiorrespiratoria en el 50 % de los pacientes como la causa inmediata de muerte.

En Cuba, las principales RAM mortales detectadas en una investigación son el shock anafiláctico y el paro cardiorrespiratorio<sup>27</sup> y en otra, realizada específicamente en ancianos, se plantean estas dos RAM y añade la necrosis tóxica epidérmica.<sup>28</sup> Asimismo, se declara el shock anafiláctico como la RAM grave que predomina en el país entre 2000-2008.<sup>12</sup> Estos resultados se correspondieron con las principales reacciones notificadas en la presente investigación.

Un estudio realizado en Europa<sup>29</sup> refiere que los sistemas más afectados por RAM son el digestivo, la piel, el sistema nervioso y el cardiovascular. En Cuba, según investigaciones realizadas, los más afectados son el sistema cardiovascular y las manifestaciones generales,<sup>12,27</sup> lo que también coincidió con los resultados de este estudio.

El factor de crecimiento epidérmico (Heberprot-P®), se ubica entre los primeros 10 fármacos relacionados con reacciones adversas graves.<sup>11</sup> Este es un medicamento de origen biológico, de producción nacional e innovador en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, tuvo en el país un ensayo clínico fase IV de dos años de duración y a su terminación en el 2010, todos los eventos adversos graves pasaron a la base de datos nacional de farmacovigilancia. Por otro lado, un artículo específico sobre RAM por antimicrobianos<sup>27</sup> coloca a la ceftriaxona entre los primeros 5 fármacos sospechosos de provocar shock anafiláctico (4,7 %), la disnea (7,2 %), la inconciencia (4,5 %) y la necrosis tóxica epidérmica (10,0 %).

Ambos fármacos obtuvieron en este estudio el mayor número de reportes como fármacos sospechosos de producir RAM mortales.

Según la literatura, los grupos farmacológicos más involucrados en la aparición de RAM son: los antibacterianos, cardiovasculares, analgésicos no opioides y antihipertensivos.<sup>1</sup> En Cuba, los más implicados corresponden a los antibacterianos, los analgésicos no opioides (representados por los antiinflamatorios no esteroideos), los antineoplásicos y los antimicrobianos.<sup>11,12</sup> Los dos últimos fueron también los grupos más reportados relacionados con RAM mortales en la investigación que aquí se presenta.

La presencia de las notificaciones clasificadas como probables, según imputabilidad, puede explicarse porque la secuencia temporal entre el fármaco y la reacción fue determinante para el medicamento sospechoso. Son reacciones que están descritas en la literatura, en parte esperadas, pero pueden ser impredecibles como las reacciones anafilácticas. Dentro de las RAM mortales probables del estudio, se puede mencionar la necrosis tóxica epidérmica por el cotrimoxazol y el shock anafiláctico por la penicilina rapilenta.

Por otro lado, el predominio de notificaciones clasificadas como posibles, es un resultado esperado ya que estos pacientes por lo general tienen un estado de salud deteriorado, además de existir la presencia en muchos de ellos de comorbilidades y polifarmacia considerada causa alternativas para la aparición de reacciones adversas.

La detección de efectos adversos de baja frecuencia de aparición (ocasionales, raros y no descritos), es importante para el Sistema Cubano de Farmacovigilancia<sup>30,31</sup> porque esta es la base para detectar reacciones adversas nuevas o tipo señal para un medicamento, y se cumple además, con los objetivos de la vigilancia farmacológica.

Las limitaciones de este estudio están dadas porque en la exposición de las características de las reacciones adversas hubo datos como el tratamiento de la RAM que no estuvieron disponibles en todos los casos.

Como conclusión se puede plantear que el análisis de las reacciones adversas mortales en Cuba, demuestra que existen riesgos asociados a los fármacos, que predominan en mujeres, adultos mayores, afectan fundamentalmente al sistema cardiovascular y el organismo como un todo.

Se recomienda promover los resultados del estudio en la red nacional de a través de publicaciones científicas dirigidos a los profesionales sanitarios.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rojas Salas SG, Pérez Morales EM, Meléndez López SG, Castro Pastrana LI. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Rev Mex Cienc Farmac*. 2012; 43 (3). Acceso: 30/06/2016. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v43n3/v43n3a3.pdf>
- Ministerio de Protección Social INVIMA. Conceptos Básicos en Farmacovigilancia Boletín de Farmacovigilancia. 2006;12(4). Acceso: 30/06/2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>
- Alfonso Orta I, Toledo Romani ME, Coutín Marie G, García Fariñas A, González Cruz R, et al. Reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba. 2003-2012. *Rev Cubana Salud Pública*. 2016;42 (2). Acceso: 30/06/2016. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662016000200012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000200012)
- Lucado J, Paez K, Eixhauser A. Medication-related adverse outcomes in US hospitals and emergency departments, 2008. Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. Access:2016/12/05. Available at: <http://www.hcupus.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb109.pdf>
- López R, Aleksick A. Monitorización de reacciones adversas causadas por medicamentos en el servicio de emergencia del Hospital Escuela Gral. José de San Martín. Corrientes, Argentina: Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina Universidad Nacional del Nordeste; 2002. Acceso: 03/04/2016. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2002/03-Medicas/M-025.pdf>
- Pérez Menéndez- Conde, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, Carretero Accame E. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. *Rev Pharm Hosp*. 201;35(5). Acceso:30/06/2016. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-resultados-negativos-asociados-al-uso-S1130634311000389?redirectNew=true>
- Chaio S, Toibaro J, Valicenti P, Saidón P. Reacciones adversas medicamentosas y errores de prescripción: morbi- mortalidad. *Rev Medicina, Buenos Aires*. 2013;73(2). Acceso: 07/07/2016. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802013000200003](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000200003)
- Lara FH, Miranda GO, Casamayor LZ, Nápoles PM, Calzadilla MV, Sotolongo HT. Sospechas de reacciones adversas medicamentos en servicios de terapia. *Rev Cubana Med Mil*. 2008;37(4). Acceso: 01/07/2016. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572008000400007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572008000400007)
- Rego HJ, Leyva TC, Pérez SM. Pesquisaje activo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital "Dr. Salvador Allende". Primer semestre 2006. *Rev Cubana Farm*. 2007;41(3). Acceso: 01/07/2016. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475152007000300007&lng=es&nrm=iso&tlng](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152007000300007&lng=es&nrm=iso&tlng)
- Alfonso O I, García A O, Triolet G A, Gomez M C, Ruiz MD K. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de terapia intensiva. *Electron J Biomed*. 2008; 2:10-8.
- Jiménez López G, García Fariñas A, Gálvez González AM, Alfonso Orta I, Lara Bastanzuri MC, Calvo Barbado DM. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en diez años. *Rev Cubana de Salud Pública*. 2014;40(4). Acceso: 05/07/2016. Disponible en: [\[http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol40\\_4\\_14/spu03414.htm\]](http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol40_4_14/spu03414.htm)
- Jiménez López G, Tasé Martínez MJ, Peña Machado MA. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000 – 2008. *Rev Electron Biomed*. 2012(2). Acceso: 30/06/2016. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n2/jimenez.html>
- Departamento de Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012. Acceso:12/01/2017]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
- Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. Acceso: 01/07/2015. Disponible en [http://www.bvs.sld.cu/libros\\_texto/formulario\\_nac\\_medicamentos\\_4taed/indice\\_p.htm](http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/formulario_nac_medicamentos_4taed/indice_p.htm)
- Calderón Ospina CA, Orozco Díaz JG. Reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta en un servicio de atención prioritaria. *Rev Salud Pública*. 2008; 10 (2):315-21. Acceso: 05/02/2018. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rsap/v10n2/v10n2a12.pdf>
- Pardo Cabello AJ. Reacciones adversas a medicamentos fatales en pacientes hospitalizados [tesis]. España: Universidad de Granada; 2008.
- Ritschel WA. Pharmacokinetics in the aged. En: Pagliaro LA, Pagliaro AM, editors. *Pharmacologic aspects of aging*. St. Louis: Mosby; 1983.
- Lucas Huguet ME. Reacciones adversas a los medicamentos en el adulto mayor. *Revista Biomed*. 2011;VI(1):6-16.
- Brahma DK, Wahlang JB, Marak MD, Ch Sangma M. Adverse drug reactions in the elderly. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4 (2):91-4.
- Fernández LE, Modamio P, Catalán A, Lastra CF, Mariño EL. Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(3). Acceso: 05/04/2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922886>
- Giacheto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F, Vázquez X. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *Rev Med Urug*. 2008;24:102-8.
- Osicka Marinich RM, Gruszycki Kisiel MR, Tanguinas Pérez AL, Soro Mancilla AS, Alba Díaz DA, Gruszycki Kisiel AE. Perfil de reacciones adversas a medicamentos notificadas en Chaco, Argentina. *Rev Cubana Farm*. 2014;48(1). Acceso: 05/04/2017. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152014000100010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000100010)
- Hanora Lavan A, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(1):11-22.
- Mattison DR. Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences. *Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(3). Acceso: 05/04/2017. Disponible en: <http://www.jptcp.com/pubmed.php?articleId=439>
- Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Cuba; 2014. Acceso: 12/12/2016. Disponible en :[http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/informe\\_anual\\_fv\\_pasiva\\_2014.pdf](http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/informe_anual_fv_pasiva_2014.pdf)
- Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Cuba; 2015. Acceso: 18/08/2017. Disponible en: [http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/informe\\_anual\\_fv\\_pasiva\\_2015.pdf](http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/informe_anual_fv_pasiva_2015.pdf)

27. Alfonso Orta I, Jiménez López G, Broche Villarreal L, Lara Bastanzuri C, García Fariñas A. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2013;29(4). Acceso: 06/07/2017. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252013000400005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000400005&lng=es).
28. Furones Mourelle JA, Cruz Barrios MA, López Aguilera AF, Broche Villarreal L, Jova Boulí AP, Pérez Piñer J. Recciones adversas por medicamentos en ancianos cubanos (2003-2013). *Rev Cubana Salud Pública* 2016;42(4):510-23. Acceso: 06/07/2017. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662016000400003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000400003)
29. Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Inter, Madrid.* 2007;24(12). Acceso: 07/02/2018. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v24n12/original2.pdf>
30. Alfonso Orta I, Jiménez López G, Ávila Pérez J, Chao Cardeso A. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en Cuba. Año 2007. *Rev Electron Biomedic.* 2009;2:20-9. Acceso: 06/02/2018. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/41394905\\_COMPORTAMIENTO\\_DE\\_LAS\\_REACCIONES\\_ADVERSAS\\_A\\_MEDICAMENTOS\\_EN\\_CUBA\\_ANO\\_2007](https://www.researchgate.net/publication/41394905_COMPORTAMIENTO_DE_LAS_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS_EN_CUBA_ANO_2007)
31. Departamento de Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012. Acceso: 12/01/2017. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>

Recibido: 17/04/2018

Aceptado: 07/06/2018

*Dailen Varona Ramírez.* Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300. E-mail: [dailen@cecmecmed.cu](mailto:dailen@cecmecmed.cu)



## DISEÑO DE UN PROGRAMA PARA EL INTERCAMBIO DE EVENTOS ADVERSOS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

### Design of a program for the exchange of adverse events in the region of the Americas

Dulce María Martínez Pereira,<sup>1</sup> Silvia Delgado Ribas,<sup>2</sup> Arismery Rizo Fernández,<sup>2</sup> Ernesto Alcolea González<sup>3</sup> y Silvia María Cabrera Machado<sup>4</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** El Programa de Intercambio de Reportes de Eventos Adversos en las Américas, es un sistema de comunicación proactiva para la información de eventos adversos por el uso de dispositivos médicos, tiene un Sistema Web que automatiza el intercambio de reportes de eventos.

**Objetivos:** Mostrar el diseño de la estructura y el funcionamiento del programa de intercambio, desarrollar un sistema web y realizar la prueba de funcionalidad del sistema.

**Métodos:** Investigación de tipo experimental y desarrollo tecnológico. El universo de estudio quedó conformado por las autoridades reguladoras participantes del Grupo Regional, en el período 2015-junio 2017. Se aplicó una encuesta para evaluar el funcionamiento del programa, cuyos resultados se procesaron mediante el software R Studio. Se aplicó un protocolo para poner a prueba el Sistema Web.

**Resultados:** Se estructuró y estableció el funcionamiento del Programa y el flujo de información. Se elaboraron los documentos: Criterios y Formularios, Instrucciones para el funcionamiento de la Secretaría y Manual de Usuario del Sistema. Se evaluó el Sistema Web, y las inexactitudes detectadas conllevaron a modificaciones en el software.

**Conclusiones:** La Región de las Américas cuenta con un programa que facilita el intercambio de información relevante sobre la seguridad posmercado en dispositivos médicos con distribución global. Permite la divulgación rápida de medidas correctivas de seguridad y desarrollar mejores prácticas sobre cómo investigar los eventos adversos, lo que fortalecerá los sistemas de vigilancia de cada país participante.

**Palabras clave:** Programa de Intercambio de Reportes de Eventos Adversos en las Américas; eventos adversos; Centro Colaborador; protocolo; posmercado.

#### ABSTRACTS

**Introduction:** The Program of Exchange of Reports of Adverse Events in the Americas, is a proactive communication system that involves the information of adverse events related to the use of medical devices has a Web System that automates the process of exchange of reports of events.

**Objectives:** To show the design of the structure and operation of the exchange program, to develop a web system and carry out the functionality test of the system.

**Methods:** Experimental research and technological development was carried out. The universe of study was formed by the regulatory authorities participating in the Regional group in the period of 2015- June 2017. A survey was applied to evaluate the operation of the program whose results were processed using the R Studio software. A protocol was applied to test the Web System.

**Results:** The operation of the Program was structured and established. The flow of information was defined. The documents were prepared: Criteria and Forms, Instructions for the operation of the Secretariat and System User Manual. The Web System was evaluated, and inaccuracies were detected during the operation test which led to modifications in the software.

**Conclusions:** The Region of the Americas has a program that facilitates the exchange of relevant information on post marketing safety in medical devices with global distribution. It allows the rapid disclosure of corrective safety measures and develops best practices on how to investigate adverse events which will strengthen the surveillance systems of each participating country.

**Key words:** Program of Exchange of Reports of Adverse Events in the Americas; adverse events, Collaborating Center; protocol; post-market.

<sup>1</sup> Ingeniera Química.

<sup>2</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.

<sup>3</sup> Ingeniero en Telecomunicaciones.

<sup>4</sup> Doctor en Medicina.

## INTRODUCCIÓN

El Programa de Intercambio de Información entre Autoridades Nacionales Competentes (NCAR) del Grupo de Trabajo Mundial de Armonización (GHTF), se originó con el fin de compartir información relacionada con eventos notificables. Los participantes potenciales\* del NCAR debían hacer una solicitud al Comité Directivo de GHTF y demostrar que cumplían con los requisitos previos para unirse al programa de intercambio.<sup>1-4</sup>

En 2011, la creación del Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos (IMDRF), como continuador del trabajo del GHTF; implicó la revisión de las estrategias seguidas por los grupos de estudio.\*\* Lo anterior dio lugar a que en 2015 se realizara una actualización de los criterios de intercambio y formulario de reporte del NCAR. Se estableció que la participación en el Programa se limitaría a las autoridades reguladoras miembros del Comité de gestión del IMDRF (Australia, Brasil, Canadá, China, Europa, Japón, Rusia y los Estados Unidos de América).<sup>5</sup>

La designación de la OPS, en septiembre del 2014, como organización afiliada al IMDRF, y la necesidad de llevar a la región de las Américas la estrategia IMDRF sobre el intercambio de reportes de eventos o incidentes adversos, proporcionaron las bases para que el Grupo Regional para la Regulación de Dispositivos Médicos,\*\*\* con el auspicio de la OPS, determinara la creación del Grupo Espejo (GE) “Programa de Intercambio NCAR”, que diera lugar al desarrollo para la región de las Américas de un programa de intercambio de reportes en dispositivos médicos entre las autoridades reguladoras (ARNs) de la región de las Américas. Para el GE se estableció un secretariado compuesto por Cuba (Centro Colaborador OPS-OMS), Colombia, Brasil y la representación de la OPS.

Dicho Programa se concibió como un sistema de comunicación proactiva que implica el intercambio de información de reportes de eventos o incidentes adversos relacionados con el uso de los dispositivos médicos.

El presente estudio tiene como objetivo mostrar el diseño, la estructura y el funcionamiento del programa de intercambio, desarrollar un sistema web y realizar la prueba de funcionalidad del sistema.

## MÉTODOS

### Diseño del Programa de Intercambio

Se revisaron los documentos IMDRF/NCAR: 2015 Dispositivos Médicos: Vigilancia Post-comercialización, 5 GHTF/SG2/N38R19: 2009 Requisitos de Aplicación para la Participación en el Programa de Intercambio de Infor-

mes de la Autoridad Nacional de GHTF26 y GHTF/SG2/N54R6: 2005 Vigilancia post-mercado: Guía mundial para los reportes de eventos adversos a dispositivos médicos.<sup>7,8</sup>

Tomando en consideración lo establecido en la bibliografía consultada, se elaboraron los documentos bases para el establecer la estructura y el funcionamiento del programa de intercambio, en el período comprendido entre marzo 2015 a febrero 2017.

Los documentos finalizados se circularon y consensuaron entre las autoridades participantes en las reuniones del Grupo Regional para la Regulación de Dispositivos Médicos celebradas cada año (2015-2017).

Por la necesidad de contar con un software que automatizará el proceso de intercambio de reportes de eventos adversos entre las ARNs y garantizará la seguridad y confidencialidad de la información compartida en el programa, se contrató a personal especializado para iniciar el desarrollo un sistema web.

### Capacitación sobre el funcionamiento del Programa de intercambio

Se realizaron dos capacitaciones a los especialistas de las ARNs que presentaron su solicitud de participación en el programa de intercambio. La primera estuvo dirigida a capacitar a los especialistas sobre la estructura y el funcionamiento del Programa. La segunda se realizó con el fin de dar a conocer la metodología a emplear para realizar la prueba de funcionamiento del sistema web REDMA.

### Prueba de Funcionamiento del Sistema Web

Se diseñó y aplicó un protocolo para la prueba de funcionamiento del Sistema Web, 8 entre el 27 de febrero de 2017 hasta el 2 de junio de 2017. Se seleccionaron 10 ARNs del Grupo Regional y se tuvo como criterio, el envío de la solicitud de participación en el Programa de Intercambio. Todos recibieron la capacitación pertinente. Las ARN seleccionadas fueron: ANMAT (Argentina), ANVISA (Brasil), INVIMA (Colombia), CECMED (Cuba), Dirección Nacional de Medicamentos-DNM (El Salvador), Ministerio de Salud (Panamá), DIGEMAPS (República Dominicana), Ministerio de Salud Pública (Uruguay), ANAMED (Chile), COFEPRIS (México).

Esta prueba de funcionamiento se desarrolló en dos etapas, que se describen en el apartado de Resultados.

Se aplicó la encuesta “Cuestionario sobre funcionamiento del Sistema WEB REDMA”, que tuvo como objetivos evaluar el funcionamiento del Sistema y retroalimentarse de las experiencias obtenidas por los países participantes.

\* En 2008 Cuba fue capacitada y declarada como parte del programa de intercambio NCAR hasta septiembre de 2015, se recibieron más de 1700 reportes de eventos adversos.

\*\* El GHTF tenía establecido cinco grupos de trabajo (evaluación previa al mercado, Vigilancia posterior a la comercialización / Vigilancia, Sistemas de calidad, Auditoría y Seguridad / rendimiento clínico) para lograr una mayor uniformidad entre los sistemas reguladores nacionales de dispositivos médicos.

\*\*\* El Grupo Regional para la Regulación de Dispositivos Médicos tiene como objetivo fortalecer la capacidad reguladora de las ARNs en materia de dispositivos médicos, está liderado por la OPS y participan 18 países de la región de las Américas.

## Procesamiento estadístico de los resultados de la encuesta

El análisis estadístico de los resultados de la encuesta se realizó utilizando el programa R Studio versión 0.99.89.2. Consistió en determinar las variables de estadística descriptiva para los resultados obtenidos.

## RESULTADOS

### Diseño del Programa de intercambio

En la IV Reunión del Grupo Regional, se consensó denominar al Programa de Intercambio “Programa de Intercambio de Reportes en Dispositivos Médicos entre las Autoridades Regulatoras Nacionales de la Región de las Américas” (Programa REDMA).

Se delimitó la estructura del Programa a través del establecimiento de diferentes roles:

- Secretaría: Evalúa las solicitudes de membresía para su aprobación y revisa los reportes enviados por las ARNs antes de ser compartidos en el Sistema Web.
- Miembros Plenos: ARNs con un Programa Nacional de Vigilancia de dispositivos médicos establecido, con accesibilidad a la información confidencial y pública.
- Miembros Asociados: ARNs con accesibilidad solo a la información pública.

Se establecieron los criterios de funcionamiento:

- La rotación de la dirección entre los miembros de la Secretaría (Brasil, Colombia, Cuba) cada dos años.
- La designación de un contacto único por parte de las autoridades miembros, responsables de interactuar con el programa.
- El intercambio de dos tipos de información: no pública y pública.
- La información intercambiada deberá estar relacionada con: aumento de la tendencia de eventos en la jurisdicción de las ARNs y eventos adversos reportables que conduzcan a una grave amenaza para la salud pública.
- Firma de una declaración de conformidad con los requisitos y compromisos establecidos en el Programa REDMA por el máxima dirección de la autoridad miembro.
- Firma de acuerdos de confidencialidad entre los países que forman parte del Programa REDMA.

Se elaboraron los documentos:

- *Programa REDMA: Criterios y Formularios*, aprobado en el V Encuentro de las Autoridades Regulatoras para el Fortalecimiento de la Capacidad Regulatora de los Dispositivos Médicos en la Región de las Américas. Marzo de 2016, Brasil.

Este documento proporciona orientación sobre los materiales de implementación, el flujo de la información, los programas de capacitación, los formularios

para la solicitud de participación en el Programa, los requisitos para los tipos de membresía, con las solicitudes para participantes plenos y asociados con los que se participará en el Programa. Igualmente establece los criterios para el intercambio y los procedimientos a seguir.

- *Programa REDMA: Instrucciones para el Funcionamiento de la Secretaría*, aprobado en la Reunión Técnica para la Implementación del Programa REDMA. Junio de 2016, Cuba.

Este documento establece las instrucciones para las funciones propias de la Secretaría y las tareas a realizar. Proporciona orientación para facilitar, controlar y vigilar el intercambio de información científico-técnica entre las ARNs participantes del Programa REDMA.

- *Manual de Usuario del Sistema Web REDMA*, aprobado en la sesión WebEx de los miembros de la Secretaría (Brasil, Cuba y Colombia) y OPS. Febrero de 2017.

Este documento de comunicación técnica, consta de nueve capítulos que brindan asistencia a los usuarios sobre el empleo de las funcionalidades existentes en el sistema.

- *Declaración de Conformidad para las Autoridades Regulatoras Participantes en el Programa REDMA*, aprobada en la sesión WebEx de los miembros de la Secretaría (Brasil, Cuba y Colombia) y OPS. Febrero de 2017.

En este documento los directores de las autoridades regulatoras participantes se comprometen a proteger la información proporcionada en los reportes de eventos adversos en general y en especial los definidos como confidenciales.

Se desarrolló un software denominado Sistema Web REDMA:

El Sistema Web REDMA se diseñó según la estructura y funcionamiento establecido para el Programa y garantiza la confidencialidad de la información no pública compartida.

Para el funcionamiento del Sistema Web se creó otro rol denominado *Súper administrador*, que no es más que la persona con la responsabilidad de configurar, mantener, monitorizar, y asegurar el correcto funcionamiento del sistema informático.

Este software consta de siete módulos (Seguridad, Inicio, Miembros ARNs, Reportes, Búsqueda, Notificaciones, Estadísticas) agrupados por funcionalidades semejantes.

Principales características del Sistema:

- Soporte para los idiomas Español e inglés.
- Registro y Administración de las autoridades regulatoras miembros del Sistema.
- Se requieren credenciales (correo electrónico del usuario y la palabra clave) para acceder al Sistema.

- Comunicación eficiente y segura entre los miembros del Sistema a través de mensajes y notas.
- Inserción, evaluación y publicación de reportes de eventos adversos en dispositivos médicos.
- Administración de usuarios miembros del Sistema. Protección de la información y limitación de privilegios mediante la implementación de roles en el sistema.
- Notificaciones activas de acciones en el Sistema mediante el envío de correos electrónicos.
- Trazabilidad de acciones tomadas en el Sistema.
- Búsqueda avanzada y filtrado de datos correspondientes a los reportes de eventos adversos.
- Procesamiento de datos y generación de estadísticas.

### Capacitación sobre el funcionamiento del Programa de Intercambio

En junio 2016 se celebró la Reunión Técnica para la Implementación del Programa REDMA, con la participación en forma presencial de siete países (Brasil, Chile, Colombia, El Salvador, México, República Dominicana, Cuba) y la representación de la OPS de Cuba y de manera virtual tres países (Argentina, Panamá, Uruguay) y la OPS Regional. En esta ocasión se presentó el documento aprobado “Programa REDMA: Criterios y Formularios”, y se debatió su contenido. Se capacitó a los especialistas en el funcionamiento del Programa y el sistema web.

En febrero de 2017 mediante una sesión WebEx se efectuó una capacitación a los países participantes en la prueba de funcionamiento del sistema web REDMA. En esta ocasión participaron siete autoridades (ANMAT, ANVISA, INVIMA, CECMED, DNM, DIGEMAPS y Ministerio de Salud Uruguay- División de Evaluación Sanitaria) y representantes de la OPS en Cuba y la OPS Regional. En esta actividad se explicó la metodología para las dos etapas de la prueba establecida en el “Protocolo para la Prueba de Funcionamiento del Sistema Web REDMA”.

### Prueba de Funcionamiento del Sistema Web

*Primera etapa: Prueba de las funcionalidades de Registro en el Sistema.* Se realizó entre el 27 de febrero y el 3 de abril de 2017. En esta etapa se evaluó el Módulo Miembros ARNs que es responsable del manejo y visualización de los miembros (ARNs), además, se comprobaron las funcionalidades agrupadas en este módulo.

Al finalizar esta etapa se contaba con 10 autoridades registradas en el sistema, de las cuales seis son miembros plenos (ANMAT, COFEPRIS, INVIMA, ANVISA, CECMED, ANAMED) y cuatro son miembros asociados (DNM, Ministerio de Salud Uruguay-División de Evaluación Sanitaria, DIGEMAPS, Ministerio de Salud-Panamá). Igualmente, cinco ARNs (ANMAT, Ministerio de Salud Uruguay-División de Evaluación Sanitaria, ANAMED, DIGEMAPS, Ministerio de Salud-Panamá) solicitaron capacitación y asesoría con el fin de fortalecer la capacidad reguladora de los dispositivos médicos en sus países.

Durante el desarrollo de la primera etapa se detectaron tres inexactitudes en el Sistema Web, las cuales conllevaron a modificaciones en el software. (Tabla 1).

*Segunda etapa: Prueba de efectividad del Sistema WEB para el intercambio de Reportes de Eventos Adversos.* Se desarrolló en el período del 6 de abril de 2017 al 2 de junio de 2017. Se evaluaron cinco módulos (Inicio, Reportes, Notificaciones, Búsqueda y Estadística) y se comprobaron las funcionalidades de forma conjunta, debido a que estas se vinculan entre sí. De las diez ARNs participantes, se contó con la cooperación más activa de las autoridades con la categoría de miembros plenos (INVIMA, ANMAT, COFEPRIS, CECMED, ANVISA). En general, se compartieron un total de 12 reportes de eventos adversos, de los cuales 9 se clasificaron como no públicos.

En esta etapa se obtuvieron tres comentarios, de los cuales dos correspondieron a inexactitudes en el Sistema por lo que para darle solución fue necesario realizar modificaciones en este. (Tabla 2).

**Tabla 1.** Hallazgos detectados en la primera etapa

Hallazgos	Propuestas de mejora
No permite subir al sistema un archivo que excede el tamaño de 5MB.	Se aumentó el tamaño máximo de los ficheros a 10 MB.
El sistema a partir del tercer adjunto, permite seleccionar los archivos de la computadora local, pero no los carga como en los casos anteriores.	Se realizaron los cambios necesarios en el código del programa para corregir este error.
Durante el envío del formulario, la selección de la opción “ENVIAR”, el sistema no realizó ninguna acción; la página se congeló; en un segundo intento de registro, el sistema direccionó a las “Orientaciones” y no a la finalización del registro.	Se detectó que el problema está en el nombre de los archivos adjuntos cuando estos tienen algún carácter especial como tildes, asteriscos y otros. Se modificó el código del sistema para corregir este error y se recomendó a las ARN que eviten el uso de caracteres especiales en el nombre de los ficheros adjuntados al sistema. Se agregará una nota aclaratoria en el Manual de Usuario, capítulo 3, apéndice 3.2. Edición de Datos del Registro. Archivos, donde se especificará: no usar en los nombres de los archivos tildes, asteriscos y cualquier otro carácter especial.

**Tabla 2.** Hallazgos detectados en la segunda etapa

Hallazgos	Propuestas de mejora
El Sistema Web tiene un error en el nombre del país de Panamá, está escrito Panam.	Se realizaron los cambios necesarios en el código del programa para corregir este error.
Incorporar un reporte masivo para más de un caso en archivo plano	El sistema WEB debe delimitar el número de reportes y los datos que ofrece cada reporte (dispositivo, fabricante y otros), esto es necesario para procesamiento de las estadísticas.
La sección de detalles de un reporte posee una barra superior que detalla la posición actual donde nos encontramos dentro del sistema. Esta barra además posee la funcionalidad de movernos a los pasos anteriores recorridos para llegar hasta la posición actual brindando los enlaces hacia esos pasos. Esta funcionalidad no se ejecuta correctamente, pues estos enlaces nos redirigen a la página de inicio para volver a efectuar la autenticación en el sistema.	Se realizaron los cambios necesarios en el código del programa para corregir este error.

### Procesamiento estadístico de los resultados de la encuesta

Entre el 5-12 de junio 2017 se aplicó un cuestionario a las autoridades reguladoras participantes con el objetivo evaluar el funcionamiento del Sistema Web. Se recibieron repuestas de ocho autoridades (INVIMA, ANMAT, DNM, CECMED, ANVISA, Ministerio de Salud-Panamá, COFEPRIS, DIGEMAPS).

Los datos obtenidos se procesaron con el programa *R Studio*. Al 100 % de las autoridades les fueron útiles los iconos de ayuda y el 87,5 % no consideró necesario realizarle modificaciones al Sistema. El 87 % de los encuestados coincidieron en que la terminología empleada es de fácil comprensión, que la funcionalidad “búsqueda avanzada” agiliza la búsqueda personalizada, y que se encontraban satisfechos con el diseño, las vistas y las funcionalidades del sistema. El 75 % consideró que las vías de comunicación utilizadas para el intercambio de información eran muy buenas.

## DISCUSIÓN

La presencia de eventos adversos en la prestación de los servicios de salud es una realidad a nivel mundial, y el riesgo de presentarse aumenta o disminuye en relación con el número de personas que intervienen en la prestación del servicio y la calidad de los equipos o dispositivos médicos utilizados. En la Región de las Américas este tema ha mantenido una incidencia de 28,9 %, <sup>9</sup> por ello, el desarrollo y puesta en marcha tanto del Programa REDMA, como de su sistema web, permiten la protección de la salud y la seguridad de los pacientes, usuarios y otros, a través de la diseminación de la información que puede prevenir o reducir la probabilidad de repetición de eventos adversos. Igualmente, favorece el desarrollo y fortalecimiento de

los Sistemas de Vigilancia de Equipos Médicos de cada país participante ya que permite la capacitación entre las autoridades miembros.<sup>10</sup>

Durante el desarrollo de las dos etapas de la prueba de funcionamiento del sistema web REDMA, se detectaron seis inexactitudes en el software, de las cuales cinco conllevaron a modificaciones. Igualmente, se recibieron comentarios de parte de los especialistas participantes en la prueba sobre posibles mejoras en el formulario de reporte de eventos adversos:

1. En el campo “Procedencia del Reporte”, además de las opciones: instituciones de salud, fabricante y usuario, se podría agregar la opción “importador”, puesto que se estima que un elevado porcentaje de los eventos adversos son registrados por esta figura regulada\*.
2. En el acápite “Detalle del Dispositivo Médico” se podría agregar el campo “fecha de vencimiento”.
3. En el acápite “Parte Regulada”, se podría agregar una nota en el icono de ayuda señalando que el campo “Fabricante” corresponde a la planta de fabricación donde se elabora el producto.
4. En el acápite “Datos del Reporte” se podrían añadir algunos campos adicionales como “uso previsto, acciones inmediatas, resultado de la investigación, causa raíz, acciones correctivas y preventivas”, de manera que los reportes sean relativamente uniformes en el Sistema.
5. El sistema no posee la opción de descargar la base de datos de la búsqueda que se realice, en archivos con extensión: csv o xls
6. En el acápite “Datos del Reporte”, específicamente en el campo “Resumen” la información que se solicita quedó muy abierta, consideramos que se debe incorporar la codificación de la norma ISO 19218 vigente, con el propósito de estandarizar de alguna forma los eventos y sus causas.

\* Figura regulada: toda persona natural o jurídica que intervengan en los procesos de fabricación, suministro, distribución, importación de los equipos y dispositivos médicos, que deben cumplir con las reglamentaciones establecidas por la Autoridad Reguladora.

7. Teniendo en cuenta la frecuencia o los criterios para reportar, se debería tener en cuenta en el campo "Estado de la Investigación" agregar la opción "seguimiento".

Una vez analizados todos los comentarios y recomendaciones obtenidos, se determinó que los comentarios del 1 al 5 se tendrían en cuenta para el desarrollo de una segunda versión del software. La observación 6 conllevaría una capacitación a las ARNs que no empleen la codificación establecida en la norma ISO19218: Dispositivos Médicos-Estructura jerárquica de codificación para eventos adversos. Parte 2,11 para definir las causas de los eventos adversos, antes de su inclusión en el formulario de reporte del sistema. Con respecto al comentario 7 se determinó que las investigaciones en seguimiento se podrán actualizar con la publicación de un nuevo reporte.

De los resultados de la encuesta, se pudo inferir que el 100 % de las autoridades consideraron que el Sistema Web REDMA es una excelente herramienta para el intercambio de reportes de eventos adversos en la región de las Américas.

De acuerdo con los resultados obtenidos, consideramos que la concepción y puesta en marcha del Programa REDMA, constituye una fortaleza para la OPS y para las ARNs en la región, pues automatiza el proceso de reportes de eventos e incidentes adversos. El programa cuenta con la documentación base, para ello se elaboraron y aprobaron cuatro documentos que establecen su estructura y funcionamiento. La culminación de la prueba de funcionamiento del sistema web demostró su total funcionalidad, con una alta satisfacción de los usuarios, que lo reconocieron como un sistema seguro y eficaz.

Entre las limitaciones podemos aclarar que la participación en la investigación requería tener acceso a Internet, con buena velocidad de conexión. El tiempo disponible de los especialistas participantes en el proyecto fue limitado, por lo que no se comprobaron todas las funcionalidades del sistema web. El método de recopilación de datos fue un cuestionario, por ello se trabajó con datos autoinformados, que pueden contener varias fuentes potenciales de sesgo.

Finalmente, podemos concluir que la Región de las Américas cuenta con un programa que facilita el intercambio de información relevante sobre seguridad posmercado en dispositivos médicos con distribución global. Permite la divulgación rápida de medidas correctivas de seguridad y desarrollar mejores prácticas sobre cómo investigar los eventos adversos, lo que fortalecerá los sistemas de vigilancia de cada país participante.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de los miembros de la Secretaría, los países participantes, al Ing. *Ernesto Licea Martín*, programador del Sistema Web REDMA y a la Lic. *Yadira Álvarez Rodríguez* que dieron su apoyo y experiencia para realizar este estudio.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Harmonization Task Force. Medical Devices: Post Market Surveillance: National Competent Authority Report Exchange Criteria.SG2/N20R10. Australia: Global Harmonization Task Force; 2002.
2. Global Harmonization Task Force. Medical Devices: Post Market Surveillance: National Competent Authority Report Exchange Criteria and Report Form. SG2/N79R11. Canada: Global Harmonization Task Force; 2009.
3. Herrero Fernández-Mayor M., Martínez Pereira D. M., Delgado Ribas S. Anuario Científico CECMED. Experiencia de Cuba en el Programa de Intercambio entre las Autoridades Nacionales Competentes; 2016; año 14; p 54. Acceso 10/04/2018. Disponible en: [http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario\\_2016.pdf](http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario_2016.pdf)
4. Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos: GHTF archivos. Canadá: Foro Internacional; 2017. Acceso 10 de abril de 2018. Disponible en: <http://www.imdrf.org/ghtf/ghtf-archives.asp>
5. International Medical Device Regulators Forum. Medical Devices: Post-Market Surveillance: National Competent Authority Report Exchange Criteria and Report Form. NCAR WG/N14 FINAL. 2 ed. Canadá: Forum; 2015.
6. Global Harmonization Task Force. Application Requirements for Participation in the GHTF National Competent Authority Report Exchange Program. SG2/ N38R19. Canada: Global Harmonization Task Force; 2009.
7. Global Harmonization Task Force. Post Market Surveillance: Global Guidance for Adverse Event Reporting for Medical Devices. SG2/ N54R6. Canada: Global Harmonization Task Force; 2005.
8. International Medical Device Regulators Forum. Medical Devices: Post-Market Surveillance -IMDRF National Competent Authority Report (NCAR) Pilot Plan. NCAR WG/N30 FINAL. Japón: Forum; 2015.
9. Estudio IBEAS: Prevalencia de Efectos Adversos en Hospitales de Latinoamérica. España: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. Acceso: 5 /04/2018. Disponible en: <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/INFORME%20GLOBAL%20IBEAS.pdf>
10. RedETSA: VII Reunión de Autoridades Reguladoras para el Fortalecimiento de la Capacidad Reguladora de Dispositivos Médicos en la Región de las Américas 21 e 22 de Septiembre de 2017. Ottawa, Canadá: VII Reunión; 2017. Acceso: 9/04/2018. Disponible en: <http://redetsa.org/wp/?p=3802>
11. International Organization for Standardization. TS 19218-2. Medical devices. Hierarchical coding structure for adverse events. Part 2: Evaluation codes. Ginebra: ISO; 2012.

Recibido: 04/05/2018

Aceptado: 09/04/2018

*Dulce María Martínez Pereira*. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300. E-mail: [dulce@cecmecmed.cu](mailto:dulce@cecmecmed.cu)

## CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES DE REFERENCIA QUÍMICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

### Description of chemical reference materials for the evaluation of the quality of medicines

Ambar Nery González Farah,<sup>1</sup> Maydelin Blanco Rodríguez<sup>2</sup> y Liana Figueras Ferradás<sup>3</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** Una de las mayores limitantes para la ejecución de los ensayos en el laboratorio físico químico Laboratorio Nacional de Control de la Autoridad Regulatoria Nacional ha sido el no contar con materiales de referencia internacionales debido a su difícil adquisición por su elevado costo.

**Objetivos:** Caracterizar y establecer Materiales de Referencia de Trabajo Químico en el laboratorio físico químico del Laboratorio Nacional de Control.

**Métodos:** Se evaluaron 25 lotes de materias primas de naturaleza química de procedencia China e India fundamentalmente. Se utilizaron metodologías analíticas establecidas en las farmacopeas internacionales actualizadas y los resultados se evaluaron por medio de programas computarizados.

**Resultados:** Se establecieron 21 materiales de referencia de trabajo químico, que permitieron la realización del control de calidad 260 lotes de medicamentos: 74 medicamentos genéricos y 186 medicamentos biológicos. Se logró un ahorro económico de 7 652,4 USD por concepto de sustitución de materiales de referencia certificados y primarios por materiales de referencia de trabajo químico caracterizados en el laboratorio de control físico químico. Se entregaron dos de estos materiales al Grupo Empresarial cubano BioCubaFarma, con lo que se inició la generalización de los resultados.

**Conclusiones:** Con este trabajo logramos proveer al Laboratorio Nacional Control de materiales de referencia mucho más económicos que los internacionales. Con ello se fortalece el sistema de control de calidad de medicamentos como parte de la actividad reguladora del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

**Palabras clave:** Materiales de Referencia de Trabajo Químico, Laboratorio Nacional de Control, control de calidad, medicamentos.

<sup>1</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.

<sup>2</sup> Máster en Química Analítica.

<sup>3</sup> Máster en Aseguramiento de la Calidad.

#### ABSTRACT

**Introduction:** One of the biggest limitations for the execution of the tests in the physical and chemical laboratory National Control Laboratory of the National Regulatory Authority has been the lack of international reference materials due to its difficult acquisition due to the high cost of the same.

**Objectives:** Characterize and establish Reference Materials of Chemical Work in the physical-chemical laboratory of the National Control Laboratory.

**Methods:** Twenty-five batches of raw materials of a chemical nature from China and India were evaluated. Analytical methodologies established in the updated international pharmacopoeias were used and the results were evaluated through computerized programs.

**Results:** A total of 21 reference materials for chemical work were established, which allowed the realization of quality control 260 batches of medicines: 74 generic medicines and 186 biological medicines. An economic saving of 7 652.4 USD was achieved by replacing certified and primary reference materials with chemical work reference materials characterized in the physical and chemical control laboratory. Two of these materials were delivered to the Cuban Business Group BioCubaFarma, with which the generalization of the results began.

**Conclusions:** With this work we managed to provide the National Laboratory with control of reference materials much cheaper than international ones. This strengthens the quality control system of medicines as part of the regulatory activity of the Center for State Control of Medicines, Equipment and Medical Devices.

**Keywords:** Chemical Work Reference Materials, National Control Laboratory, quality control, medicines.

## INTRODUCCION

El uso de materiales de referencia en los laboratorios de control de calidad de medicamentos es una herramienta de vital importancia en el aseguramiento de la trazabilidad y calidad de las mediciones durante la ejecución de los ensayos, lo cual se traduce en una mayor confiabilidad de los resultados. La producción de materiales de referencia es un proceso costoso, que exige mucho de los productores, y por tanto requiere ser meticuloso para su establecimiento en aras de evitar derroche de esfuerzos y recursos.

El uso de sustancias de referencias como estándar en el control de calidad de los medicamentos en general, y en todas las pruebas sobre estos productos descritos en las farmacopeas, así como en la validación o verificación de métodos analíticos, calibración de instrumentos u otros dispositivos, estimación de incertidumbre de la medición, control de calidad interno, aseguramiento de la calidad externo, ensayos de aptitud y estudios colaborativos, son esenciales en la determinación del contenido, la calidad y la actividad de los ingredientes activos de varios productos de interés para la salud y por tanto, deben tener características de alta pureza y homogeneidad. En el mercado internacional el costo de las sustancias de referencia es extremadamente alto, por lo que los países en vías de desarrollo muchas veces se ven imposibilitados de adquirirlos.

Para el uso rutinario en el laboratorio se opta por el empleo de materiales de referencia producidos en el propio laboratorio (*in-house*) y se conocen como materiales de referencia de trabajo (MRT). No siempre el empleo de materiales de referencia certificados (MRC) o primarios (MRP) es posible, de modo que en la práctica, la preparación de los MRT es una opción menos costosa y por otra parte se acercan más a la naturaleza de las muestras a analizar. El uso de los MRT no reemplaza el uso de los MRC y MRP, pero si condicionan un uso menos frecuente de ellos.

Actualmente, el no disponer de todos los MRC o MRP constituye una de las principales limitantes en el laboratorio físico químico del Laboratorio Nacional de Control (LNC) del Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CECMED) para la evaluación de la calidad química de medicamentos provenientes de la vigilancia post comercialización, de la liberación de lotes, registro de medicamentos e inspecciones.

Sobre la base de los elementos expresados con anterioridad, este trabajo tiene como objetivo: Caracterizar Materiales de Referencia de Trabajo Químico (MRTQ) en el laboratorio físico químico del LNC.<sup>1-11</sup>

## MÉTODOS

El trabajo se realizó en el período 2015-2016 en el Laboratorio Nacional de Control de la Autoridad Reguladora de Cuba. Se realizó una revisión bibliográfica de las monografías actualizadas según Farmacopeas Internacionales

vigentes de las materias primas candidatas a ser preparadas como material de referencia de trabajo químico (MRTQ).

Posteriormente se definió la estrategia de trabajo a seguir para llevar a cabo las determinaciones químicas pertinentes y se recibieron las materias primas. Se elaboró el cronograma anual de trabajo donde se describió para cada materia prima candidata a MRTQ, los ensayos a realizar en cada una así como las referencias bibliográficas, los analistas participantes y las fechas de inicio y terminación en el estudio. Se elaboraron los protocolos de establecimiento de los MRTQ según el procedimiento PNO 12.020 FQ "Preparación, Caracterización y Monitoreo de Materiales de Referencia de Trabajo".

Se procedió a la incorporación de los MRTQ al sistema de calidad del laboratorio, que conllevó la confección de un expediente para cada uno de ellos donde se asentaron todos los registros primarios de los ensayos utilizados en cada estudio así como procesamiento de estadístico e informes de ensayo correspondientes. Se elaboró el certificado de MRTQ en cada caso, se envasaron, etiquetaron y almacenaron según condiciones de almacenamiento. Se diseñó el estudio de estabilidad para cada MRTQ para verificar el cumplimiento de las especificaciones mediante la evaluación de la propiedad de interés.

Se emplearon muestras de lotes de materias primas provenientes de la industria farmacéutica conforme según especificaciones de calidad que se declara en su certificado de análisis, de Ácido Fólico, Alopurinol, Aspirina, Carbamazepina, Cianocobalamina, Cloranfenicol, Estavudina, Flufenazina, Furosemida, Ibuprofeno, Paracetamol, Prednisolona, Sulfametoxazol, Timerosal, Warfarina, Indinavir, Glibenclamida, Paclitaxel, Prednisona, Albúmina Suero Bovina, Oxacillina Sódica, Aciclovir, Metformina Hidrocloruro, Ampicillina, Bupivacaina Clorhidrato y Glibenclamida. Para la evaluación estadística de los resultados, se emplearon los paquetes estadísticos Minitab 17 Versión 1.0 y Statgraphics Centurion XV Versión 15.2.05.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos en la caracterización de los materiales de referencia de trabajo químico a partir de las materias primas. Se establecieron 21 MRTQ, de ellos 20 para uso en ensayos de identificación y cuantificación de principio activo y uno en ensayos de identificación.

En la tabla 2 se relacionan los medicamentos que se analizaron en el laboratorio de control físico químico del LNC durante el periodo 2016-2017 donde se utilizaron MRTQ caracterizados. La evaluación analítica de los medicamentos con estos MRTQ, proporcionó liberar de forma satisfactoria 260 lotes de medicamentos (74 de medicamentos genéricos provenientes de los procesos vigilancia poscomercialización, cliente externo y 186 lotes de medicamentos biológicos del proceso de liberación de lotes).

**Tabla 1.** Resultados caracterización materias primas candidatas a materiales de referencia de trabajo químico

Producto	Resultado		Uso propuesto	Valor asignado (%)
	Conforme	No Conforme		
Aciclovir	x	-		99,9
Ácido Fólico	x	-		100,0
Alopurinol	x	-		100,2
Aspirina	x	-		99,9
Carbamazepina	x	-		99,8
Cianocobalamina	x	-		98,3
Cloranfenicol	x	-		101,0
Estavudina	x	-		99,1
Flufenazina	x	-		99,7
Furosemida	x	-	Ensayos: identificación y cuantificación	100,3
Ibuprofeno	x	-		100,0
Paracetamol	x	-		99,6
Prednisolona	x	-		98,9
Sulfametoxazol	x	-		100,7
Paclitaxel	x	-		100,4
Prednisona	x	-		99,4
Albúmina suero bovina	x	-		95,4
OxacillinasSódica	x	-		100,1
Aciclovir	x	-		100,4
Metformina Hidrocloruro	x	-		100,4
Ampicilina	-	x	Ensayos identificación	-

**Tabla 2.** Relación de medicamentos analizados con materiales de referencia de trabajo químico

Nombre del producto	No. lotes	Ensayos realizados
Ibuprofeno (Tabletas)	61	Identificación (HPLC) Valoración (HPLC) Disolución (Espectrofotometría UV-VIS)
Aspirina -125 (Tabletas )	9	Disolución (Espectrofotometría UV-VIS)
Ácido fólico (Materia prima)	2	Identificación (Espectrofotometría UV-VIS) Valoración (HPLC) Pureza Cromatográfica (HPLC)
Prednisolona (Materia prima)	1	Identificación (IR) Valoración (HPLC)
Metformina (Tabletas)	1	Identificación (IR)
Productos hemoderivados	21	Proteínas totales (Método Biuret)
Vacunas	165	Cuantificación de tiomersal

HPLC: Cromatografía Líquida Alta Resolución; UV-VIS: Ultravioleta –Visible; IR: Infrarojo; n= 260 lotes.

La tabla 3 resume la relación de productos analizados en el periodo 2016-2017. Se logró un ahorro económico de 7652,4 USD por concepto de sustitución del uso de materiales de referencia internacionales de alto costo en el mercado internacional

por MRTQ caracterizados en el laboratorio Control Físico Químico del LNC del CECMED. En cuanto a la generalización a otras instituciones farmacéuticas se lograron entregar dos MRTQ caracterizados a centros de BioCubaFarma.

**Tabla 3.** Relación de productos analizados 2016-2017 con ahorro económico

Nombre del producto	Ensayos	Gasto MRC para 1 ensayo	Nombre MRC	Precio Ifrasco MRC	Gasto total	Ahorro (USD)
Ibuprofeno tabletas (61lotes)	Valoración (HPLC) Disolución (Espectrofotometría UV-VIS)	25 mg 25 mg	Ibuprofeno USP (fco x750 mg)	204 USD	3050 mg equivalente a 4 fcos. MRC )	816
Aspirina tabletas (9 lotes)	Disolución (Espectrofotometría UV-VIS)	-	Aspirina USP (fco x500 mg)	204 USD	225 mg	91,8
Ácido fólico Materia Prima(2 lotes)	Identificación (Espectrofotometría UV-VIS) Valoración (HPLC) Pureza Cromatográfica (HPLC)	10mg 25mg 25mg	Ácido fólico USP (fco x500 mg)	204 USD	140 mg	57,1
Prednisolona Materia Prima(1lote)	Identificación (Espectrofotometría IR) Valoración (HPLC)	10mg 25mg	Prednisolona (fco x200 mg)	204 USD		35,7
Metformina tabletas(1lote)	-Identificación Espectrofotometría(IR)	25mg	Metformina clorhidrato (fco x200 mg)	239 USD	25 mg	29,8
Hemoderivados (21 lotes)	Proteínas totales Biuret	250mg	Albumina humana Fco x200 mg)	210 USD	6 250 mg	4725
Vacunas (165 lotes)	Cuantificación Tiomersal	25mg	Tiomersal (500 mg)	230 USD	4 125mg (equivalente a 8,25 fcos MRC)	1897

MRC: Material Referencia Certificado; HPLC: Cromatografía Líquida Alta Resolución; UV-VIS: Ultravioleta –Visible; IR: Infrarojo; Fco: Frasco.

## DISCUSIÓN

La caracterización de materiales de referencia de trabajo en los laboratorios de control de calidad es de vital importancia teniendo en cuenta los criterios expuestos en este trabajo. Con esta actividad se logró un considerable ahorro económico con el empleo de MRTQ que antes era imposible la realización de los ensayos por no contar con los MRC o MRP, esto a su vez se revierte en un incremento del impacto socioeconómico de los medicamentos ya que su uso lleva implícito el aseguramiento de la calidad de las mediciones y garantiza resultados confiables y exactos de los ensayos así como su trazabilidad, lo que permite obtener una seguridad que se traduce en garantía en la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y por ende, la protección de la salud de la población.

A modo de conclusiones podemos decir que con este trabajo logramos proveer al LNC del CECMED de MRTQ mucho más económicos que los MRC y MRP para su uso en el control de la calidad de medicamentos y su generalización

a instituciones de la industria farmacéutica, y así contribuir a la excelencia en la garantía de la calidad de los mismos.

Como recomendaciones nos propusimos continuar el proceso de caracterización de MRTQ en nuestro laboratorio en cada año de trabajo, para de esta forma continuar fortaleciendo la actividad reguladora del CECMED en función de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y proteger la salud de la población que es nuestra principal misión.

## Agradecimientos

A *Leandra Álvarez Cardoso, Annerys Álvarez Ramos, Alina Mesa Álvarez, Iván Manuel Sosa Gallo, Yanaisa Gordo García, Yamila Alonso Ferrer, Francisco Javier Solas*, por su colaboración en este trabajo.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- CECMED. Regulación 22/2012, "Materiales de Referencia para Medicamentos". La Habana: CECMED; 2012. Acceso: 05/04/2018. Disponible en: [www.cecmecmed.cu](http://www.cecmecmed.cu).
- Terms and definitions used in connection with reference materials. 1st ed. ISO GUIA 30:2000. Publicado 2000-01. Acceso: 05/04/2018. Elaborado por: International Organization for Standardization, País Ginebra, Suiza. Disponible en Internet en la página <https://www.iso.org/standard/21638.html>
- Uses of certified reference materials. First Edition. ISO GUIA 33. 2000. Publicado 2000-01. Acceso: 05/04/2018. Elaborado por: International Organization for Standardization, País Ginebra, Suiza Disponible en Internet en la página [www.iso.org/standard/33189.html](http://www.iso.org/standard/33189.html).
- M307-Guidance on the in-house preparation of quality control materials. pdf Publicado 2014-09-29. Acceso: 05/04/2018. Elaborado por: International Organization for Standardization, País Ginebra, Suiza Disponible en Internet en la página <http://nla.org.za/webfiles/conferences/2014/TM2014proceedings/Presentations/Monday,29Sept>
- Handling and Use of Non-Compendial Reference in the OMCL Network. PA/PH/OMCL (11) 204 R6. Acceso: 05/04/2018. Elaborado por: OMCL Network /EDQM of Council of Europe, País Francia. Disponible en Internet en la página <https://www.edqm.eu/en/quality-management-guidelines-86.html>
- Preparación y caracterización de un Material de Referencia de Trabajo de Acetil Colina para determinar Grupos O-acetilo en polisacáridos vacunales. Revista VacciMonitor, Vol 2, número 1, Enero-Marzo, 2003, pp.18-22. Instituto Finlay. Ciudad de la Habana, Cuba. Acceso: 10/04/2018. Disponible en Internet en la página <http://docplayer.es/39343408-Vaccimonitor-issn-instituto-finlay-cuba.html>.
- Establecimiento de un material de referencia de trabajo para interleucina-2 recombinante. Revista Cubana Farmacia 2005; 39 (2). Centro Ingeniería Genética y Biotecnología. Acceso: 10/04/2018. Disponible en Internet en la página [https://www.google.com/url?sa=t&rcrt=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewj7u6DPybzAhVjw1kKHYS3BBUQFggIMAA&url=http%3A%2F%2Fscielo.sld.cu%2Fscielo.php%3Fscript%3Dsci\\_arttext%26pid%3DS0034-75152005000200004&usg=AOvVaw0OFe3va3Eu8yfiN2zh601g](https://www.google.com/url?sa=t&rcrt=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewj7u6DPybzAhVjw1kKHYS3BBUQFggIMAA&url=http%3A%2F%2Fscielo.sld.cu%2Fscielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS0034-75152005000200004&usg=AOvVaw0OFe3va3Eu8yfiN2zh601g).
- Homogeneity study for certification of a candidate reference material for polycyclic aromatic hydrocarbons. XIX IMEKO Congress Fundamental and Applied Metrology September 6-11, 2009, Lisbon, Portugal. Acceso: 10/04/2018. Disponible en Internet en la página [http://www.imeko2009.it.pt/IMEKO\\_Program.pdf](http://www.imeko2009.it.pt/IMEKO_Program.pdf)
- Homogeneity study of reference material in fish. VII Brazilian Congress on Metrology (Metrología 2013) Journal of Physics: Conference Series 575 (2015) 012040, Brasil. Acceso: 10/04/2018. Disponible en Internet en la página <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/575/1/012040/pdf>
- The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry Laboratories. Revista Pure Appl. Chem. 78, No 1, pp. 145-196, 2006. (IUPAC Technical Report). Acceso: 10/04/2018. Disponible en Internet en la página <http://old.iss.it/binary/lcdr/cont/HarmonizedProtocol.pdf>
- PNO 12.020 FQ "Preparación, Caracterización y Monitoreo de Materiales de Referencia de Trabajo". Acceso: 10/04/2018. Disponible en S:\file-server-calidad-LFQ.

Recibido: 30/04/2018  
 Aceptado: 09/05/2018

Ámbar Nery González Farah. Centro de Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300. E-mail: [ambar@cecmecmed.cu](mailto:ambar@cecmecmed.cu)



## CURSO VIRTUAL REGIONAL SOBRE REGULACIONES DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

### Regional virtual course on regulations of medical devices

*Carmen Portuondo Sánchez<sup>1</sup> y Yadira Álvarez Rodríguez<sup>2</sup>*

#### RESUMEN

**Introducción:** El curso virtual, tarea que forma parte del plan de trabajo del Centro Colaborador OPS/OMS para la Regulación en Tecnologías de la Salud, responde a la estrategia de la OPS/OMS de mejorar la capacidad regional en materia de regulación de dispositivos médicos. Estuvo dirigido a especialistas de las autoridades reguladoras de la Región de las Américas que trabajan en las áreas de equipos.

**Objetivo:** Diseñar un curso que potencie las competencias profesionales en las autoridades reguladoras de la Región.

**Métodos:** Se utiliza el aula virtual del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, con la plataforma Moodle como escenario de aprendizaje. Su contenido abarcó cuatro temas con conferencias con audio incluido.

**Resultados:** En esta primera edición del curso, acreditado por la Escuela Nacional de Salud Pública, se matricularon 35 estudiantes que representaron a ocho países de la Región, 29 culminaron el curso. Los resultados académicos estuvieron por encima del 97 %. La evaluación se hizo a través de tareas evaluativas, examen final, y foros debates que resultaron enriquecedores. En encuesta realizada los estudiantes manifestaron que les resultó fácil el acceso al aula virtual, así como la descarga de los contenidos.

**Conclusiones:** Se encuentra disponible en el aula virtual del Centro un curso que potencia las competencias profesionales en las autoridades reguladoras de la Región, el cual puede ser reutilizado en otras ocasiones. Es el primer curso internacional impartido totalmente a distancia en la institución.

**Palabras clave:** TIC; aula virtual; Moodle; dispositivos médicos.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The virtual course, a task that is part of the work plan of the PAHO/WHO Collaborating Center for Health Technology Regulation, responds to the strategy of PAHO / WHO to improve regional capacity in the regulation of medical devices. . It was aimed at specialists from the regulatory authorities of the Region of the Americas who work in the areas of equipment.

**Objective:** To design a course that promotes professional competences in the regulatory authorities of the Region.

**Methods:** The virtual classroom of the Center for the State Control of Medicines, Equipment and Medical Devices is used, with the Moodle platform as a learning scenario. Its content covered four topics with conferences with audio included.

**Results:** In this first edition of the course, accredited by the National School of Public Health, 35 students who represented eight countries of the Region were enrolled, of which 29 finished the course. The academic results were above 97%. The evaluation was done through evaluative tasks, a final exam, and forums debates that were enriching in each of the topics discussed. In a survey made to the students, they stated that it was easy for them to access the virtual classroom, as well as to download the contents.

**Conclusions:** A course that enhances professional competencies in the regulatory authorities of the Region is available in the virtual classroom of the center, which can be reused on other occasions. It is the first international course taught entirely by distance at the institution.

**Keywords:** ICT; virtual classroom; Moodle; medical devices.

<sup>1</sup> Máster en Economía de la Salud. Profesor Auxiliar.

<sup>2</sup> Licenciada en Información Científico-Técnica y Bibliotecología.

## INTRODUCCIÓN

La incorporación del uso de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (TIC), dentro del proceso de enseñanza y aprendizaje en general, y de la evaluación del desempeño en particular, se fundamenta en la idea de que tales tecnologías supondrían una serie de ventajas en términos de la mejora y la profundización de dichos procesos. Tales mejoras posibilitan la creación de nuevos contextos de aprendizaje que permiten desarrollar las competencias necesarias, en términos de información y comunicación, para enfrentarse de manera efectiva a las necesidades del siglo XXI y la denominada sociedad del conocimiento o información.

El Programa de Informatización de la Sociedad Cubana está dirigido a orientar el uso de las TIC al servicio del desarrollo económico y social del país desde una perspectiva de equidad y participación, donde la salud y la educación son pilares esenciales. Este programa persigue promover el uso masivo de estas tecnologías a escala nacional, a partir de los objetivos estratégicos generales que el país se ha propuesto e impulsar de manera coherente a todos los sectores, con una identificación precisa de los actores de la Sociedad de la Información.<sup>1</sup>

Las denominadas TIC ocupan un lugar central en la sociedad del fin de siglo, con una importancia creciente. El concepto de TIC surge como convergencia tecnológica 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.<sup>2</sup>

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) tiene como misión garantizar la protección de la salud pública al asegurar, mediante un sistema de regulación y control sanitario, que los medicamentos y diagnosticadores disponibles para el uso humano, ya sean importados o de fabricación nacional, tengan la seguridad, eficacia y calidad requeridas.

Al arribar en el año 2014 al xxv Aniversario de su creación, el CECMED cuenta con una nueva sede diseñada y acondicionada para cumplir las normas y estándares internacionales y asegurar el fortalecimiento y desarrollo del Sistema Nacional de Salud (SNS) y de la Industria Farmacéutica y Biotecnológica cubana. Estas condiciones posibilitarán ampliar sus perspectivas actuales como Autoridad Reguladora Nacional (ARN) de la República de Cuba, de referencia regional de la OPS y como Centro Colaborador de la OPS y la OMS para la regulación de tecnologías médicas. Dentro del plan de desarrollo estratégico del Centro el intercambio de información fiable a través del uso eficiente de la tecnología de la información y las redes constituye un reto. La infraestructura tecnológica

existente posibilita la informatización de la gestión y la capacitación de los recursos humanos para la utilización de esta tecnología.<sup>3</sup>

El uso de las TIC en la enseñanza facilita la aproximación e interacción de los profesionales y crea grados de autorregulación donde pueden evaluar sus niveles de progreso y construir estrategias alternativas de aprendizaje. Las aulas virtuales permiten que tanto profesores como estudiantes puedan relacionarse con otros docentes y alumnos en situaciones que les permitan enriquecer sus propias experiencias de aprendizaje y enseñanza.<sup>4</sup>

La plataforma Moodle\* (*Modular Object-Oriented Dynamic Learning Environment*), que significa entorno de aprendizaje dinámico orientado a objetos y modular, se define como un sistema de gestión de cursos, es una plataforma especializada en contenidos de aprendizaje. La versión 1.0. aparece en agosto de 2002. Hoy va camino de convertirse en un estándar de plataforma educativa virtual, con usuarios tan prestigiosos como la británica *Open University*, con 180 000 estudiantes. Actualmente, la plataforma Moodle es la más usada a nivel mundial debido, en primer lugar, a que es un *software* de distribución libre, esto significa que sus usuarios pueden copiar, usar y transformar el sistema con absoluta libertad sin que tales acciones constituyan una modificación o violación o ambas de los derechos de autor. Está presente en más de 146 países y se ha traducido a 70 idiomas.<sup>5,6</sup>

El CECMED cuenta con un aula virtual. El curso virtual es una tarea que forma parte del plan de trabajo del Centro Colaborador OPS/OMS para la Regulación en Tecnologías de la Salud, que responde a la estrategia de la OPS/OMS de mejorar la capacidad regional en materia de regulación de dispositivos médicos. Específicamente, el curso virtual regional impartido, sobre regulaciones de dispositivos médicos estuvo dirigido a especialistas de las autoridades reguladoras de la Región de las Américas que trabajan en las áreas de equipos y dispositivos médicos con el objetivo de diseñar un curso que potencie las competencias profesionales en las autoridades reguladoras de la Región.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de antecedentes de uso de la plataforma *Moodle* como escenario de aprendizaje. La búsqueda de los artículos se realizó utilizando el modelo Big 6 el cual es un modelo para desarrollar Competencias en el Manejo de la Información a través de un proceso sistemático para la solución de problemas referidos a la información y la adquisición de habilidades que suministran la estrategia para satisfacer necesidades de la búsqueda, todo esto apoyado en el pensamiento crítico y de selección.<sup>6,7</sup>

\* La plataforma *Moodle* fue iniciada en 1999 por Martin Dougiamas, técnico de la Curtin University of Technology (Australia) con formación académica en informática y educación.

Se descargó la versión 2.7 de la plataforma *Moodle* y se instaló en el servidor para su utilización. Se crearon los usuarios con roles de administración para poder gestionar los contenidos. Las evaluaciones se realizaron a través de tareas integradoras y foros de discusión. El curso está acreditado por la Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP). Su contenido abarcó 4 temas con conferencias con audio/video incluido.

- Tema No. 1. Introducción. Familiarización con la Plataforma Moodle.
- Tema No. 2. Bases para un Programa Regulador de Equipos y Dispositivos Médicos.
- Tema No. 3. Principios básicos de la Evaluación de la Conformidad.
- Tema No. 4. Vigilancia y Vigilancia Posmercado.

## RESULTADOS

La sección de Infocomunicaciones del CECMED es quien gestiona el aula virtual, la misma está constituida por un ingeniero en telecomunicaciones, tres ingenieros informáticos y tres técnicos medios en informática. El CECMED como Autoridad Reguladora Nacional, aprovecha las ventajas de la plataforma *Moodle* para diseñar actividades docentes y ponerlas a disposición de las propias acciones educativas y científico-técnicas que desarrollan los profesores y alumnos.

La discusión por parte de los compañeros, se realizó con diferentes frecuencias, el 100 % lo hizo en el tiempo estipulado. El porcentaje es alto por estar disponibles los recursos desde el puesto de trabajo, por lo que resulta factible el uso de esta modalidad para capacitar a los profesionales.

Toda la evaluación transcurrió en formato *online*, de hecho permitió mayor sistematicidad en el seguimiento del trabajo de los estudiantes, tal como lo se había pronosticado.

En esta primera edición del curso, se matricularon 35 estudiantes que representaron a ocho países de la Región (Colombia, Costa Rica, Chile, Ecuador, El Salvador, México, Panamá y Paraguay), 29 culminaron el curso y hubo 83 % de promoción.

Los resultados académicos estuvieron por encima del 97 % y la evaluación se hizo a través de tareas evaluativas, un examen final, y foros debates que resultaron enriquecedores en cada uno de los temas discutidos.

En encuesta (virtual) realizada a los estudiantes manifestaron que les resultó fácil el acceso al aula virtual, así como la descarga de los contenidos.

Entre los resultados positivos podemos apreciar que la interacción de los profesores con los alumnos fue buena. La relación entre ambas partes fue a diario y la atención en la sesión presencial fue de forma permanente.

## DISCUSIÓN

Los entornos virtuales de enseñanza y aprendizaje ofrecen oportunidades ineludibles para el desarrollo de proyectos basados en metodologías de enseñanza-aprendizaje y trabajo cooperativo. En efecto, la dispersión geográfica de profesor y estudiantes contra la concentración propia de los entornos tradicionales presenciales, y la aparición de modalidades interactivas asíncronas, dibujan una situación sensiblemente diferente a la cooperación cara a cara. Estas posibilidades obligan, sin embargo, a readaptar el concepto de aprendizaje cooperativo tradicional.

La modalidad virtual aplicada a la educación disminuye considerablemente los costos de inversión y de participación tanto de los profesores como de los estudiantes pues, entre otros rubros, se ahorra en transportación, y alojamiento. En este caso en particular no existieron costos de matrícula por ser esta una tarea enmarcada en actividades de cooperación regional. En cualquier lugar del mundo, disponiendo de acceso a Internet, es posible diseñar, impartir, y recibir cursos montados en plataformas de aprendizaje a distancia.

La utilización de las facilidades que brindan las herramientas de educación a distancia posibilita que el acceso a las mismas sea flexible, lo cual es muy cómodo para la planificación del tiempo dedicado la actividad educativa. Para el país constituye un reto por el uso efectivo de herramientas tecnológicas disponibles en Internet, el diseño de conferencias con un elevado nivel de actualización en los temas regulatorios relacionados con el estado del arte en equipos y dispositivos médicos, la divulgación oportuna a nivel nacional e internacional de los resultados y de la implementación del programa regulatorio cubano para equipos y dispositivos médicos. Desde el punto de vista social además se comparte el conocimiento y se potencia la actividad reguladora de equipos médicos en la región.<sup>7,8</sup>

En el CECMED se han realizado cursos virtuales<sup>9</sup> en otras ocasiones con alcance nacional, esta experiencia es la primera que abarca países de la región de las Américas, siendo esto un importante resultado. El desarrollo estable de este curso potencia y avala el uso de la plataforma Moodle en el centro y es un buen antecedente para el desarrollo de otros.

La experiencia realizada se puede transferir a otros contextos y facilita que los estudiantes interioricen las actitudes básicas necesarias para un trabajo cooperativo virtual basado en el compromiso, transparencia, constancia y respeto, a la vez que pongan en práctica habilidades relacionadas con la comunicación virtual y potencia el desempeño en la región.

Por todo lo anterior podemos concluir que el diseño del curso denominado “Curso virtual regional sobre regulaciones

de dispositivos médicos” se encuentra disponible en el aula virtual del CECMED y potencia las competencias profesionales en las autoridades reguladoras de la Región, el cual puede ser reutilizado en otras ocasiones. Es el primer curso internacional que se imparte totalmente a distancia en el CECMED.

Para un uso eficiente de la plataforma Moodle, se recomienda a los profesores participantes, cursar entrenamientos en su uso en aras de conocer y explotar otras funcionalidades de esta plataforma.

### AGRADECIMIENTOS

A los profesores del curso: Dra. *Silvia María Cabrera Machado*, Ms. C. *Yamila Cedeño Valdés*, Lic. *Silvia Delgado Ribas*, Dr. C. *Giset Jimenez López*, Ing. *Dulce María Martínez Pereira*, Ms. C. *Liena Núñez Núñez*, Ing. *Ernesto Suárez Rodríguez*, Ms. C. *Consuelo Varela Corona*. e Ing. *Ernesto Alcolea*.

### Conflictos de intereses

En el transcurso de este trabajo no se presentaron conflictos de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de la Informática y las Comunicaciones. Informatización de la Sociedad. Cuba. La Habana: Ministerio; 2005. Acceso: 11/01/2016. Disponible en: <http://www.mic.gov.cu/sitiomic/hinfosoc.aspx>
2. 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 (UPM); 2006. Acceso: 03/08/2017. Disponible en: <http://www.gt.c.issr.upm.es/demo/curtic/1tl101.htm>.

3. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Plan de Desarrollo Estratégico 2015-2019. La Habana: CECMED; 2015. Acceso: 30/01/2015. Disponible en: [http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/plan\\_de\\_desarrollo\\_estrategico\\_cecmecmed\\_2015-2019.pdf](http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/plan_de_desarrollo_estrategico_cecmecmed_2015-2019.pdf)
4. Hermosa Del Vasto PM. Influencia de las tecnologías de información y comunicación (TIC) en el proceso enseñanza-aprendizaje: una mejora de las competencias digitales. Rev Cient Gen. José María Córdova. Bogotá. 2015. Acceso: 18/01/2018. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/recig/v13n16/v13n16a07.pdf>
5. EDUTEKA. Tecnologías de Información y Comunicaciones para Enseñanza Básica y Media. La Enseñanza de la Competencia en el Manejo de la Información (CMI) Mediante el Modelo Big6. Cali: EDEUTEKA; 2002. Acceso: 14/11/2016. Disponible en: <http://eduteka.icesi.edu.co/articulos/AplicaBig6>.
6. Díaz Díaz FJ, Castro Arévalo AL. Requerimientos pedagógicos para un ambiente virtual de aprendizaje. Cofin Habana. 2017;11(1):1-13. Acceso: 16/04/2018. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2073-60612017000100004&lng=es&tlng=es](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2073-60612017000100004&lng=es&tlng=es)
7. Fernández Naranjo A, Rivero López M. Las plataformas de aprendizajes, una alternativa a tener en cuenta en el proceso de enseñanza aprendizaje. RCIM. 2014;6(2): 207-21. Acceso: 16/04/2018. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-1](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-1)
8. Alonso Reyes R, Cabrera N, Estévez O, Jiménez O, Limaya G, Barba M. La evaluación del aprendizaje usando las actividades de Moodle. [Comunicación presentada en el 3rd. *International Conference on Multimedia and Information and Communication Technologies in Education*, m-ICTE2005]. Sevilla: Formatex; 2005. Acceso: 06/01/2017. Disponible en: <http://www.formatex.org/micte2005/68.pdf>
9. Portuondo Sánchez CL, 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. Rev Anuario Científico del CECMED. 2015. Acceso: 8 de mayo de 2018. Disponible en: [http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario\\_cientifico\\_2015\\_0.pdf](http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario_cientifico_2015_0.pdf)

Recibido: 13/04/2018

Aceptado: 16/04/2018

*Carmen Portuondo Sánchez*. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300. E-mail: [carmen@cecmecmed.cu](mailto:carmen@cecmecmed.cu)

## APUNTES ACERCA DEL MERCADO MUNDIAL DE MEDICAMENTOS

### Some Notes about the Global Market of Medicines

Javier Eduardo Vázquez Romero<sup>1</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** Durante los últimos años Cuba ha logrado insertar con éxito algunos de sus productos y servicios de salud en otros países, que es hoy la principal fuente de divisas. En tal sentido, resulta clave estar al tanto de la información que brinda el mercado global de fármacos, eslabón esencial dentro del vasto sector farmacéutico mundial y uno de los más activos, rentables y complejos en el panorama socioeconómico del mundo.

**Objetivo:** Estudiar el comportamiento de un grupo de indicadores que caracterizan al mercado mundial de medicamentos en los últimos cinco años.

**Métodos:** Revisión de documentos realizada entre 2015-2017: páginas web, publicaciones en bases de datos y reportes de prensa especializada. La información se procesó a través de herramientas del paquete Microsoft Office 2013.

**Resultados:** Se muestran la evolución y dinámicas de mercado más recientes de algunos indicadores, principales empresas, aspectos financieros, carteras de productos, elementos característicos del mercado de medicamentos a nivel global.

**Conclusiones:** La información analizada resulta de interés para una eficaz toma de decisiones en sector de la salud pública, en particular aquellas referidas al mercado mundial de medicamentos, aun cuando no incluya algunos indicadores de interés en aras de conocer mejor el mencionado mercado.

**Palabras clave:** Mercado mundial; medicamentos; mercadotecnia.

<sup>1</sup>Máster en Dirección.

#### ABSTRACT

**Introduction:** In recent years, Cuba has successfully inserted some of its health products and services in other countries, becoming today the main source of foreign currency for our nation. In this sense, it is essential to be aware of the information provided by the global drug market, an essential link in the vast world pharmaceutical sector and one of the most active, profitable and complex in the world's socioeconomic landscape.

**Objective:** To study the behavior of a group of indicators that characterize the world market of medicines in the last five years.

**Methods:** Review of documents made in the 2015-2017 triennium, including web pages, publications in databases, specialized press reports, among other sources. The information was processed through the tools of the Microsoft Office 2013 package.

**Results:** The evolution and most recent market dynamics of some indicators, main companies, financial aspects, product portfolios, among other characteristic elements of the global medicines market are shown.

**Conclusions:** The information analyzed is of interest for effective decision-making in the context of the public health sector, particularly those related to the global drug market, even if it does not include some indicators that are of interest to examine for the sake of knowing better the mentioned market.

**Keywords:** World market; medicines; marketing.

## INTRODUCCIÓN

A finales de 2016, y por primera ocasión en la historia, las ventas mundiales de medicamentos rebasaron la barrera del trillón de dólares norteamericanos (más de un millón de millones), indicador que lo afianza como uno de los mercados más significativos del mundo dentro de los aquellos lícitos, junto al de los combustibles fósiles y el de alimentos y bebidas.<sup>1</sup>

Pero no solo por sus ventas el mercado farmacéutico constituye un eje fundamental dentro de la estructura del sector de la salud. Su decisivo aporte dentro de las acciones tendientes a mantener y restaurar el bienestar humano, entre otros atributos, alcanzan tal relevancia que, según *Maceira y Palacios*, “revela la necesidad de contar con una estrategia que lo incluya dentro de la definición de prioridades sanitarias en política pública de cualquier Estado.”<sup>2</sup>

En tal sentido, el gobierno cubano define diversas prioridades sanitarias, en su mayoría asociadas a los programas nacionales de salud<sup>3</sup> y a las acciones solidarias sustentadas en los profesionales del sector que lleva a cabo el país en más de cincuenta naciones del mundo.<sup>4</sup>

Es por ello que resulta significativo que tanto los decisores como el personal especializado de salud estén actualizados con algunos de los elementos esenciales del mercado mundial de medicamentos, por ejemplo: entornos más dinámicos, productos más vendidos, enfermedades que mayores presupuestos de investigación-desarrollo demandan, empresas líderes del sector, factores clave de éxito, entre otros.

En consecuencia, el objetivo del presente trabajo consiste en estudiar el comportamiento de un grupo de indicadores que caracterizan al mercado mundial de medicamentos en los últimos cinco años.

## MÉTODOS

Dado que el presente estudio se sustenta es una investigación documental, el método empleado fue la revisión, lo más actualizada posible, de registros obtenidos a partir de palabras clave. Para dicha búsqueda se han revisado metabuscadores especializados tales como *Medline Plus* y *Google Académico*, bases de datos<sup>5</sup> y reportes tanto de la industria como de la prensa especializada, entre otros.

El procesamiento de la información se realizó empleando las herramientas informáticas que ofrece el paquete Microsoft Office, en su versión del año 2013.<sup>6</sup>

## RESULTADOS

### Dinámica del mercado farmacéutico mundial de medicamentos

Según informaciones publicadas por la casa consultora *Evaluate Consulting*,<sup>7</sup> el mercado de medicamentos deviene

en uno de los más fiables y con mejor proyección a escala mundial en los últimos años; de hecho, dicha tendencia posibilita que se prevea su crecimiento estable durante los próximos cinco años. (Fig. 1).

### Más de la mitad de los productos biotecnológicos se emplean en la salud humana

Un estudio publicado por la casa consultora *INE Logistics and Consulting*<sup>8</sup> expresa que el sector de la salud humana se ubica como puntero en cuanto a aplicación de los productos derivados de la biotecnología moderna. Supera en veinte puntos porcentuales a la alimentación humana y en más del doble de puntos a la agricultura y producción forestal, ocupantes de las posiciones dos y tres, respectivamente. Vale señalar que el porcentaje final correspondiente supera ampliamente al 100 % (168 %) lo cual viene dado porque son numerosos los productos biotecnológicos que se aplican en más de uno de los sectores analizados. ( Fig. 2).

### Retos mundiales en el sector de la salud

Dada la complejidad intrínseca de la salud pública en el mundo de hoy, los expertos han postulado los nuevos retos que deben enfrentar las organizaciones que desarrollan su actividad en este sector. De acuerdo con la revista *Business Monitor International*,<sup>9</sup> los diez retos los más relevantes resultan los siguientes:

1. Ventas bajo presión.
2. Reformas de salud.
3. Competencia.
4. Nuevas regulaciones.
5. Necesidad de renovar ofertas.
6. Retiro de medicamentos.
7. Genéricos y biosimilares.
8. Aumento de la esperanza de vida.
9. Nivel de ventas.
10. Innovación y desarrollo.

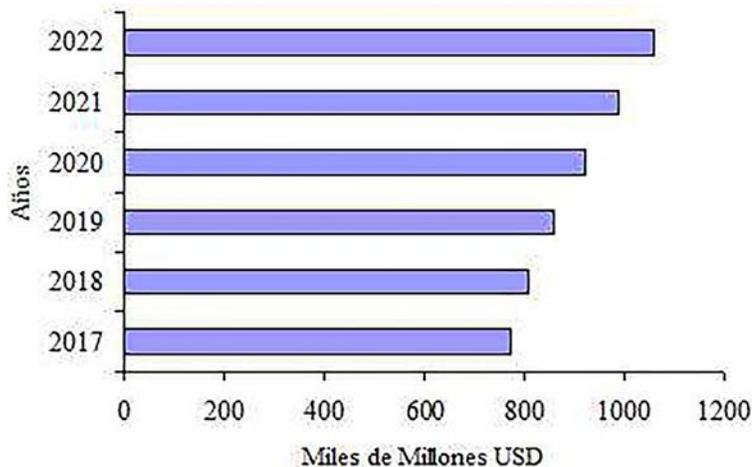


Fig. 1. Mercado mundial de medicamentos 2017 – 2022. Adaptado de: Evaluate Consulting

Además de los problemas tradicionales, como es el aún insatisfecho acceso universal a los servicios de salud, se presume que los mencionados nuevos retos mantengan una alta intensidad o quizás incrementen sus efectos sobre los participantes en el sector, en particular en aquellas entidades que ofrecen productos y servicios relacionados de manera directa con la salud de las personas.

Algunos de estos retos son el resultado directo de las dinámicas intrasectoriales (reformas de salud, nuevas regulaciones, retiro de medicamentos, entre otros) mientras que otros son el resultado de la interacción, en menor o mayor medida, de componentes propios del sector de la salud con otros provenientes de otras áreas de la sociedad (aumento de la esperanza de vida, innovación y desarrollo, entre otros).

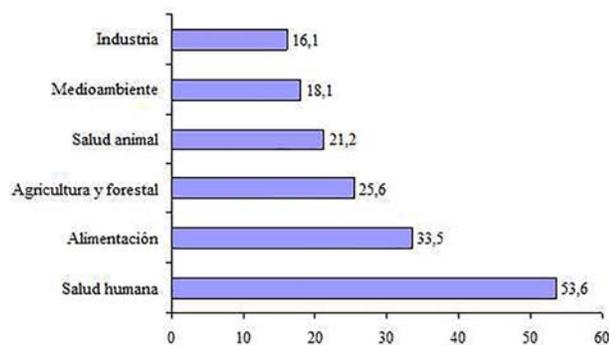
Un aspecto significativo que vale destacar es el presupuesto para ejecutar proyectos de investigación desarrollo (I+D). En la tabla se muestran los tres mayores a nivel mundial dentro de las empresas del sector farmacéutico, correspondientes a 2016.<sup>10</sup>

Crecimiento del mercado según regiones geográficas

Desde el 2010 los mayores crecimientos observados en el mercado global de medicamentos correspondieron a Asia/África, Europa del Este y América Latina (Fig. 3), con tasas superiores al 10 % anual en los tres casos, según *IMS Health*, el proveedor más grande de datos de prescripción médica de los EE. UU.<sup>11</sup>

**Tabla.** Empresas farmacéuticas. Los tres mayores presupuestos de I+D en 2016

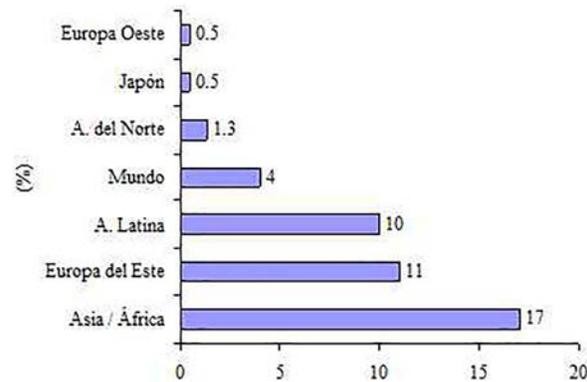
Organización (país sede)	Presupuesto de I+D (billones de USD)	Porcentaje de las ganancias asignados a I+D (%)
Roche (Suiza)	11,4	22,8
Novartis (Suiza)	9,0	18,5
Johnson & Johnson (EE. UU.)	7,0	10,0



Fuente: INE Consulting.

**Fig. 2.** Uso de los resultados de la biotecnología, según sectores de aplicación (%).

El positivo dinamismo alcanzado por buena parte de las economías de estas regiones, junto con los flujos financieros, el asentamiento de nuevas industrias o el desarrollo de las ya existentes en sus territorios, así como la preocupación de gobiernos u otras organizaciones por mejorar los indicadores de salud en sus naciones, entre otros factores de índole socioeconómicos, favorecen esta tendencia.<sup>12</sup>



**Fig. 3.** Porcentajes de crecimiento del mercado según áreas geográficas.

## DISCUSIÓN

### Dinámica del mercado mundial de medicamentos

Este pronóstico se sustenta en la tendencia observada en el caso de enfermedades tales como el cáncer, las enfermedades infectocontagiosa, los padecimientos cardiovasculares y algunas afecciones profesionales; las cuales se estima que crezcan o se mantengan dentro de los rangos de morbilidad y mortalidad catalogados como muy significativos. Asimismo, las ventas previstas para una serie de medicamentos novedosos, la expansión de nuevas terapias y la entrada de nuevos biosimilares suponen notables crecimientos en los próximos años.<sup>13</sup>

Esta dinámica de crecimiento positivo intuye la apertura de nuevas oportunidades para los oferentes que concurran a este mercado, en particular para aquellos que oferten medicamentos novedosos aprobados por las autoridades correspondientes, así como aquellas formulaciones exitosas que ya son comercializadas en la actualidad, las cuales representan ingresos notables para un grupo significativo de productores y distribuidores dentro de este mercado.

### Productos biotecnológicos empleados en la salud humana

En el año 2016, el 48 % de los medicamentos distribuidos en los EE. UU. clasificaban como biofármacos (o sea, aquellos obtenidos total o parcialmente mediante la biotecnología moderna).<sup>14</sup> Esta cifra evidencian la relevancia que han alcanzado las producciones derivadas de

la biotecnología aplicables a la salud humana, en particular desde el advenimiento en la década de 1980 de la ingeniería genética aplicada a la salud.

Otro aspecto que confirma esta afirmación son los elevados porcentajes de inversión dentro de la biotecnología aplicada a la salud humana a nivel global. Dicho indicador supera a los restantes sectores industriales referidos en el estudio al cual hacemos referencia.<sup>14</sup>

### Retos mundiales en el sector de la salud

Algunos de los aspectos principales que caracterizan a cada uno de los retos ya mencionados se ofrecen a continuación:

1. *Ventas bajo presión.* Se refiere a la oferta de productos o servicios de salud bajo situaciones extremas o de alta peligrosidad para las personas, como pueden ser las pandemias, desastres ambientales, conflictos bélicos, entre otros. En estos casos, organismos internacionales, gobiernos nacionales o locales, instituciones de beneficencia u otras organizaciones apremian la venta a gran escala de medicamentos, dispositivos médicos, productos nutracéuticos, entre otros, con el propósito de mitigar o minimizar los efectos dañinos debidos a los problemas causales, como los aquí mencionados. Estos escenarios inducen fuertes presiones para fabricantes, distribuidores, autoridades reguladoras, entre otros; en particular en cuanto a tiempo y cantidades de productos se refiere, pues los requerimientos y necesidades generalmente son a corto plazo, en grandes lotes y a precios relativamente bajos, en virtud de resolver o mitigar las grandes complicaciones derivadas de las problemáticas planteadas (o debidas a otras causas similares).
2. *Reformas de salud.* Nos referimos a aquellas que, mediadas tanto por las autoridades reguladoras (tanto nacionales como supranacionales), los gobiernos nacionales o las organizaciones sanitarias del mundo, que potencialmente alteran (de manera positiva o negativa) las relaciones establecidas entre productores, oferentes y consumidores. Estas reformas, que por lo general son de estricto cumplimiento por las partes involucradas, pueden afectar de manera drástica las licencias de manufactura, normas de ventas y uso, entre otros elementos que modifican las dinámicas propias del sector de la salud o sus relaciones con otras áreas de la sociedad.
3. *Competencia.* Siendo el mercado de medicamentos uno de los mercados más lucrativos del mundo, como ya se ha expuesto en este trabajo, no podía esperarse una competencia "suave o moderada". De acuerdo con la consultora *Interbrand*<sup>10</sup> varias de las empresas más importantes del sector se ubican entre las cien mayores del mundo en términos de volumen de negocio y generación de utilidades (incluye todos los sectores industriales). Y aunque existe más de un ejemplo de cooperación temporal entre estas grandes corporaciones, ya sea para

abordar de manera conjunta proyectos de I+D, producir medicamentos o sus componentes, entre otros; la competencia por conquistar segmentos de mercado y posicionar productos resulta despiadada e impetuosa.

4. *Nuevas regulaciones.* Bien sea a medida que se conciben y registran nuevas formas farmacéuticas, principios activos o estrategias de diagnóstico y terapia, o bien al caracterizar de manera más completa las formulaciones ya existentes; las autoridades de salud del mundo emiten regulaciones novedosas tendientes a preservar la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos o medios de diagnóstico, toda vez que en esto radica, en buena medida, su razón social. Por ejemplo, se sabe que en el 2017 la Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. otorgó licencia de comercialización a 46 medicamentos, uno de los registros más altos de los últimos años.<sup>15</sup> Toda vez que el registro sanitario, emitido por dicha autoridad reguladora, resulta una pieza imprescindible para la comercialización de nuevos productos, resulta obvia la relevancia que adquiere este aspecto dentro de las dinámicas del mercado analizado.
5. *Necesidad de renovar ofertas.* Como es conocido, una de las maneras más confiables para acceder a nuevos mercados radica en la renovación o modernización de la cartera de productos y servicios. En el caso que nos ocupa, el contar con una fuerte infraestructura de I+D, así como un adecuado presupuesto y estrategias bien definidas, encaminadas a desarrollar nuevos productos y servicios, resulta decisivo, toda vez que la aprobación para uso clínico de cualquier medicamento conlleva el haber vencido estudios preclínicos, así como tres fases de ensayos clínicos. Todo esto, aunque demanda años de estudio y grandes volúmenes de recursos, hasta el momento, constituye un requisito de estricto cumplimiento para aquellas entidades que presentan nuevos productos para su aprobación por parte de las autoridades sanitarias correspondientes.
6. *Retiro de medicamentos.* Este fenómeno, para nada insólito, viene determinado por diversos aspectos, tales como la obsolescencia de productos, el hallazgo de reacciones adversas durante su aplicación masiva (estudios en la fase IV), la aprobación y venta de variantes más efectivas, entre otros. Es evidente que cuando un fabricante o distribuidor se ve obligado a retirar un producto del mercado su imagen, prestigio y balance financiero pueden sufrir considerablemente. Al respecto, un ejemplo mundialmente conocido es el de la droga talidomida.<sup>16</sup> A pesar de que el retiro de dicho medicamento sucedió en 1963, esto aún supone problemas para la empresa alemana *Grünenthal*, quien lo desarrolló, registró y comercializó entre los años 1957 y 1963 contra la hiperemésis gravídica, pero que terminó afectando de manera severa a los fetos, en virtud del efecto teratogénico de uno de sus dos enantiómeros. Dicha empresa enfrenta desde hace varios años diferentes procesos judiciales por parte de las personas afectadas, quienes solicitan fuertes indemnizaciones.

7. *Genéricos y biosimilares.* Tanto el auge de los medicamentos genéricos como de aquellos identificados como biosimilares (aquellos que se pueden fabricar por diversas empresas al caducar las patentes que protegen los productos originales)<sup>17</sup> supone la entrada al mercado de ofertas presumiblemente tan confiables como sus semejantes que concurren, por lo general, bajo el amparo de una marca notoria. No obstante, este fenómeno supone una potencial desventaja para estos últimos, toda vez que sus precios suelen ser significativamente mayores. No obstante, la irrupción inminente de gran cantidad de estos productos, como es el caso de Francia, que a decir de la *Regulatory Affairs Professionals Society* (RAPS) pronostica para el 2022 una penetración de biosimilares de 80 % en su mercado de medicamentos,<sup>17</sup> lo cual trae implicaciones directas sobre las empresas beneficiarias de la propiedad intelectual sobre medicamentos, principios activos, formulaciones, medios de diagnóstico, equipos y dispositivos médicos, entre otros.
8. *Aumento de la esperanza de vida.* El sostenido incremento de este indicador demográfico a nivel mundial, particularmente en aquellas naciones en vías de desarrollo, trae aparejado un lógico envejecimiento poblacional, factor que favorece la aparición y el desarrollo de enfermedades crónicas o degenerativas propias de las edades avanzadas. Es este también un significativo reto en los mercados de medicamentos, donde en no pocas ocasiones se promueven productos y servicios dirigidos a mejorar la calidad de vida de estas personas, toda vez que muchas de las enfermedades que padecen no tienen cura en la actualidad, entre ellas la diabetes, la hipertensión y algunas neoplasias, las cuales, como es conocido, resultan de alta morbilidad y mortalidad. Se espera que muchos de los productos indicados para mejorar la calidad de vida y atenuar o controlar los efectos de estos males, incrementen significativamente su demanda en proporción directa con el mencionado indicador poblacional.
9. *Nivel de ventas.* La dinámica del mercado mundial de medicamentos muestra tendencia creciente en los últimos años, como ya se ha expuesto en el presente trabajo. Diversas son las razones que justifican esta corriente, entre las que destacan la salida al mercado de nuevos productos, el incremento observado en algunas de las enfermedades que demandan un volumen significativo de medicamentos para su tratamiento eficaz y el aumento mundial de las personas de la tercera edad (segmento muy consumidor de medicamentos). Además, siendo este uno de los sectores económicos más rentable, con altos niveles de consumo de productos, resulta coherente que se registren ventas progresivas en los principales mercados o regiones geográficas. Ello implica incrementar tanto la producción como la I+D de nuevos medicamentos.
10. *Innovación y desarrollo.* En el universo de las ciencias médicas de hoy, y cada vez con más fuerza, se imponen las herramientas y técnicas que involucran la robótica, la computación, las técnicas ultrarrápidas de pesquaje, entre otras. En la actualidad, el análisis de varios centenares de candidatos a fármacos puede realizarse, con alta confiabilidad y seguridad, en una jornada; mientras que una década atrás requería de varias semanas o meses de trabajo intenso. Por citar un solo ejemplo de esto, y según la Oficina de Contabilidad del Gobierno de los EE. UU., en 1990 un equipo de investigadores muy eficiente alcanzaba a evaluar unas dos mil nuevas moléculas al año, mientras que en 2014 un robot era capaz de evaluar unas diez mil moléculas en solo 6 horas, lo cual supone una efectividad impensable hace solo tres décadas atrás.<sup>18</sup> Se presume que los mayores crecimientos se observen en áreas correspondientes a naciones en vías de desarrollo, donde acontecen las mayores brechas y oportunidades socioeconómicas para sus pobladores. Para Cuba, resulta particularmente atractivo que este indicador se comporte de esta manera, pues la mayoría de los negocios y colaboraciones en salud que se llevan a cabo (o que se prevén a corto y mediano plazos) involucran países de estas regiones.

En el presente estudio se han identificado elementos que limitan su alcance, y si bien estos no resultan atenuantes severas a la investigación, en alguna medida hubiera sido favorable el poder incluirlos.

En primer término, y como es conocido, las dinámicas de los mercados resultan procesos de alta complejidad donde interactúan numerosas variables y categorías, lo cual se acentúa al analizarse mercados desde una perspectiva global. De ahí que son diversos los indicadores, que por disímiles razones, no han sido incluidos en este trabajo, centrándonos entonces en el análisis de los más conocidos o que resultan más accesibles según las fuentes consultadas. Asimismo, no todos los indicadores examinados presentan el mismo nivel de actualización, lo cual impide que los análisis sean realizados en similitud de condiciones temporales.

Finalmente podemos concluir que la investigación realizada compila informaciones de interés para aquellos decisores que actúan en el contexto del sector de la salud pública, en especial aquellos que intervienen en el mercado global de medicamentos.

Por otra parte, se muestra el efecto de los diez retos más importantes para la salud pública y se analiza el comportamiento de cada uno de ellos en la actualidad, lo cual complementa en buena medida el examen de los parámetros incluidos en este artículo.

### Conflictos de intereses

El autor declara que el presente artículo no presenta conflictos de intereses de ninguna índole.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forbes. Best of The Biggest: How Profitable Are The World's Largest Companies? Jersey City: Forbes; 2014. Access: 2018/02/03. Available at: <http://www.forbes.com/sites/liyanchen/2014/05/13/best-of-the-biggest-how-profitable-are-the-worlds-largest-companies/>
2. Maceira D, Palacios A. Evolución de la Estructura del Mercado Farmacéutico Argentino ante un Contexto de Cambio Regulatorio. Documento de Trabajo del CEDES 121/2014. Buenos Aires: CEDES; 2014.
3. Morales Ojeda R, Más Bermejo P, Castell-Florit Serrate P, Arocha Mariño C, Valdivia Onega NC, Druyet Castillo D, et al. Transformaciones en el sistema de salud en Cuba y estrategias actuales para su consolidación y sostenibilidad. *Rev Panam Salud Pública*. 2018;42:6-13.
4. Mesa Ridel G, González García J, Reyes Fernández MC, Cintra cala D, Ferreiro Rodríguez Y, Betancourt Lavastida JE. El sector de la salud frente a los desastres naturales y el cambio climático en Cuba. *Rev Panam Salud Pública*. 2018;42:89-97.
5. EBSCO. Global Health Database. OMS. Global Health Observatory (GHO) y Global Health Estimates (GHE). Geneva: WHO; 2017.
6. Microsoft Corporation. Suite informática MS Office, versión 2013. Redmond, WA: Corporation; 2013.
7. Evaluate Consulting. Wellington, Nueva Zelanda: Consulting; 2015 Access: 2017/12/20. Available at: <http://www.evaluateconsulting.co.nz>
8. INE Logistics and Consulting. New York: INE; 2016.
9. Business Monitor International. Health in the World. Major Challenges. London: BMI; 2017.
10. Interbrand. Best Global Brands. New York: Interbrand; 2018.
11. DigiTech Strategies. Digital marketing strategies and technology innovation in the Pharmaceutical industry. Boston: DigiTech; 2014.
12. Reuters Health. Nuevas aprobaciones de medicamentos alcanzaron nivel más alto en 21 años en 2017. En: América Economía. EE.UU.: Reuters Health; 2018.
13. Gaviria A, Vaca CP, Muñoz CG, Morales AA. El debate de la regulación de medicamentos biotecnológicos: Colombia en el contexto mundial. *Rev Panam Salud Pública*. 2016;40:40-7.
14. US Government Accountability Office. Drug Industry: Profits, Research and Development Spending, and Merger and Acquisition Deals. Washington, D. C.: Government Accountability Office; 2017.
15. FDA. Drug and Biologic Approval and IND Activity Reports. Silver Spring, MD: FDA; 2018.
16. Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) (editor). Talidomida (Thalomid®)-Información útil para los pacientes y sus familiares. Madrid: GEPAC; 2016.
17. Taylor NP. European Regulatory Roundup. France targets 80% biosimilar penetration by 2022. RAPS Report. Rockville: European Regulatory Round; 2018.
18. Adams B. The top 10 Pharma R&D budgets in 2016. Newton, MA: FiercePharma; 2106.

Recibido: 17/04/2018

Acceptado: 02/07/2018.

*Javier Eduardo Vázquez Romero*. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba.  
C. P. 11300. E-mail: [javi@cecmed.cu](mailto:javi@cecmed.cu)

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

## ESTUDIO BIBLIOMÉTRICO DE LA PRODUCCIÓN DEL ANUARIO CIENTÍFICO DEL CECMED 2003-2017

Bibliometric study of the production of the CECMED Scientific Yearbook 2003-2017

Aymé Suárez Torra<sup>1</sup> y Lisette Pérez Ojeda<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La Bibliometría como disciplina consiste en la aplicación de los métodos estadísticos y matemáticos para definir los procesos de la comunicación escrita, la naturaleza y el desarrollo de las disciplinas científicas mediante técnicas de recuento y análisis de la comunicación.

**Objetivo:** Evaluar mediante un análisis bibliométrico la producción científica de la revista Anuario Científico del CECMED, publicación de la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos de Cuba en los 15 años de su edición (2003-2017).

**Métodos:** Se consultaron los 15 volúmenes de la publicación anual de la Autoridad editados durante este el período analizado. Se utilizaron las herramientas del paquete de programas Microsoft Excel, para la presentación gráfica de los indicadores científicos vinculados a la producción científica del Anuario.

**Resultados:** Entre 2003-2017 el Anuario publicó 190 artículos, en los que se identificaron 242 autores que produjeron 650 firmas, con un promedio de 12 artículos anuales a razón de cuatro autores por artículo. Según la tipología de los artículos, se clasificaron 16 tipos y se demostró que los trabajos de investigación-desarrollo resultaron los de mayor producción (45 %), seguidos por las reseñas (16 %) y los trabajos experimentales (13 %).

**Conclusiones:** El estudio reveló una rigurosa estabilidad en la publicación del Anuario. Permitió corroborar que existen condiciones potenciales para publicar artículos en inglés y para incrementar la colaboración nacional e internacional

**Palabras clave:** Estudio bibliométrico, gestión del conocimiento, producción científica, indicadores de productividad.

### ABSTRACT

**Introduction:** Bibliometrics as a discipline consists of the application of mathematical and statistical methods to define the processes of written communication, the nature and development of scientific disciplines through techniques of counting and analysis of communication.

**Objective:** To evaluate through a bibliometric analysis the scientific production of the CECMED Scientific Yearbook, publication of the Cuban National Drug Regulatory Authority in the 15 years of its edition (2003-2017).

**Methods:** The 15 volumes of the annual publication of the Authority published during this period were consulted. The tools of the Microsoft Excel software package were used for the graphical presentation of the scientometric indicators linked to the scientific production of the Yearbook.

**Results:** In the period 2003-2017 the Yearbook published 190 articles, in which 242 authors were identified who produced 650 signatures, with an average of 12 articles per year at the rate of four authors per article. According to the typology of the articles that this magazine considers, 16 types were classified and it was demonstrated that the research-development papers were those with the highest production (45%), followed by the reviews (16%) and the experimental ones (13%)

**Conclusions:** The study showed a rigorous stability in the publication of the Yearbook. It allowed corroborating that there are potential conditions to publish articles in English and to increase national and international collaboration.

**Keywords:** Bibliometric study, knowledge management, scientific production, productivity indicators.

<sup>1</sup>Máster en Procesos Biotecnológicos.

<sup>2</sup>Máster en Farmacia Clínica.

## INTRODUCCIÓN

La investigación científica queda incompleta sin su publicación, puesto que ésta es la que proporciona el proceso de conexión con la comunidad científica que puede evaluarla y dar o no su asentimiento. Consecuentemente, si la publicación constituye el producto final de la actividad científica, la productividad científica de los investigadores puede ser evaluada mediante una descripción cuantitativa de su producción.<sup>1</sup>

La abundante información científica generada en los últimos años asociada a las nuevas formas de comunicación, ha llevado a la comunidad científica a proponer su medición, lo que dió lugar al nacimiento de una nueva disciplina: la bibliometría. A pesar de que existen varias definiciones de bibliometría, la primera referencia reconocida por todos es la definición dada en 1969 por Alan Pritchard quien la define, como la aplicación de las matemáticas y métodos estadísticos a libros y otros medios de comunicación [...] para arrojar luz sobre los procesos de la comunicación escrita y de la naturaleza y el curso de desarrollo de una disciplina mediante el recuento y análisis de las diferentes facetas de esta comunicación.<sup>2</sup>

La bibliometría como disciplina tiene desde su inicio dos grandes ámbitos de desarrollo y aplicación; por una parte, la respuesta al estudio de la ciencia y la evolución de la producción científica y, por otra, la gestión editorial. La bibliometría hace uso de métodos matemáticos y análisis estadísticos que posibilitan la obtención de indicadores confiables, asociados con la calidad. De esta forma, es posible obtener información del número de documentos publicados por una institución o un país, los grupos de investigación o los individuos con mayor productividad científica.<sup>3</sup>

Los estudios bibliométricos pertenecen a un campo de investigación interdisciplinario que tiene el potencial de extenderse a casi todos los campos científicos. La metodología de la bibliometría comprende componentes de las matemáticas, las ciencias sociales, las ciencias naturales, la ingeniería, la informática y la estadística, entre otras.<sup>4</sup> Se basa en el análisis estadístico de datos cuantitativos procedentes de la literatura científica y constituye en la actualidad la herramienta esencial para el conocimiento de la actividad investigadora, en ellos se utilizan indicadores que son medidas válidas para evaluar los niveles de producción científica de una publicación dada, lo que permite a su vez, clasificarla respecto a su producción, difusión y repercusión correspondientes.<sup>5</sup>

La gestión del conocimiento, por su parte, constituye una herramienta facilitadora y un impulsor del desarrollo de toda organización. Entre los indicadores para medirla en una organización, se encuentra la adecuada y sistemática divulgación de sus resultados, lo que, en muchos de los casos, se

realiza a través de su publicación en órganos especializados de difusión propios u otros con perfiles editoriales afines. La revista científica o académica es el medio especializado donde la investigación científica puede publicarse.<sup>5</sup> Como consecuencia de ello encuentra publicidad y existencia social, lo, que permite además, la conservación y el archivo de conocimientos.<sup>1</sup>

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) es la Autoridad Reguladora Nacional de medicamentos y dispositivos médicos de Cuba (ARN), encargada de velar por la calidad, seguridad, eficacia y efectividad de estos productos para su uso en humanos. Desde el 2013 cuenta con la revista Anuario Científico CECMED, publicación especializada de periodicidad anual del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba.

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 los respectivos avances y tendencias en los ámbitos científico y técnico y propiciar a su vez, un canal de intercambio de conocimientos y de experiencias entre las disciplinas de las ciencias de la salud y otras relacionadas. En los 10 primeros años de su edición se realizó un estudio bibliométrico de la producción científica de esta publicación.<sup>6</sup>

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar mediante el análisis bibliométrico la producción científica del anuario científico del CECMED al cumplirse 15 años de su edición (2003-2017).

## MÉTODOS

Para su realización, se consultaron los 15 volúmenes del Anuario editados durante el período comprendido entre 2003 y 2017, correspondiente a los 15 años de edición. Se creó una biblioteca digital mediante el gestor bibliográfico EndnoteXII, en la que se compilaban los correspondientes artículos publicados durante el período evaluado. Se utilizó el paquete de programas Microsoft Excel, para la presentación gráfica de los indicadores bibliométricos vinculados a la producción científica del Anuario.

Los indicadores bibliométricos y de productividad estudiada fueron, según Spinak E:<sup>7</sup>

1. *Productividad anual*. Total de artículos publicados en un año.
2. *Tipo de documento publicado*. Tipología utilizada para clasificar los artículos publicados.
3. *Productividad autoral*. Cantidad de artículos que cada autor publica dentro de la revista, ya sea como primer autor o autor secundario (cuenta completa).
4. *Índice de productividad*. Se define como el logaritmo natural del total de artículos originales. Forma de cálculo:  $IP = \log(Td)$ .

Dónde IP: Índice de Productividad y Td: Total de documentos incluidos en la muestra.

5. *Distribución de los autores según su productividad.* Los autores identificados dentro de la muestra se distribuyeron en tres grandes grupos atendiendo a su productividad:
  - Grandes productores: producen 10 o más artículos.
  - Medianos productores: producen entre 2 y 9 trabajos.
  - Pequeños productores: producen 1 solo artículo.
6. *Productividad por género.* Se define como la cantidad de autores de cada sexo cuyas contribuciones han sido publicadas dentro de la revista.
7. *Índice de cooperación.* Dentro de la productividad científica es interesante saber el número de autores que trabajan en colaboración, es decir si hay muchos autores o no que trabajan en solitario o en equipo. Este indicador denominado índice de cooperación o más conocido como número de firmas por trabajo, procede de dividir el número de firmas aparentes entre el número de artículos.
8. *Idioma de la publicación.* Idiomas que predominan en la publicación.

## RESULTADOS

El Anuario Científico del CECMED ha mantenido regularidad en su edición, así como al rigor con que valida lo que publica, por lo que mantiene la certificación que lo avala como Publicación Científico Tecnológica que otorga el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba.<sup>8</sup>

Los resultados de los diferentes indicadores estudiados se relacionan a continuación:

### Productividad anual

Durante el periodo estudiado, años 2003 al 2017, se publicaron 190 artículos, para un promedio de 12 artículos anuales. La figura 1 muestra la distribución anual.

### Tipo de documento publicado

Se clasificaron 16 tipos. Las tipologías más utilizadas fueron los originales (investigación desarrollo) con 87 artículos (45 %), seguidos por las reseñas (16 %) y los trabajos experimentales (13 %). La distribución y tendencia anual de toda la tipología documental se muestra en la figura 2.

### Productividad autoral

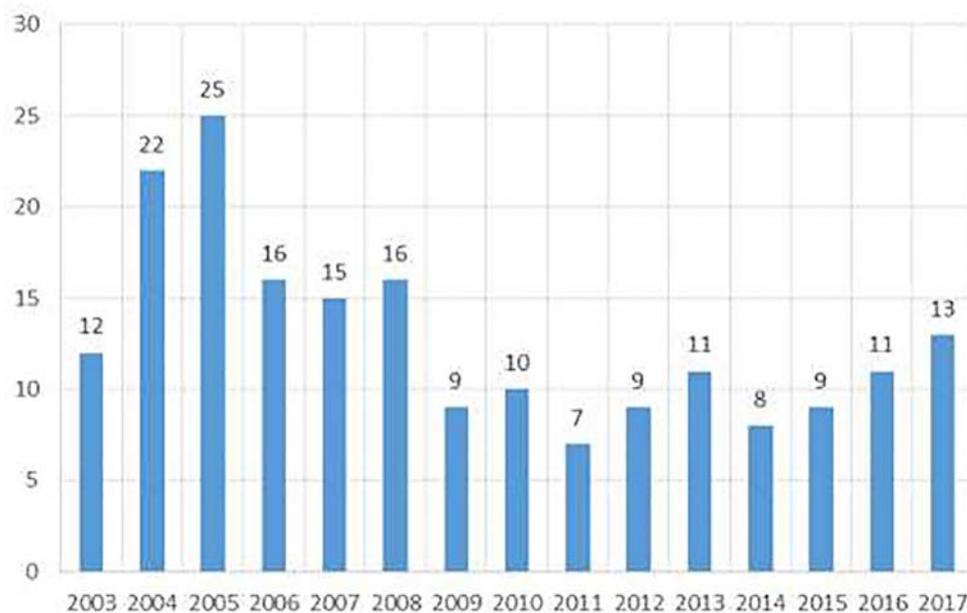
Se identificaron 242 autores que produjeron 650 firmas.

### Índice de productividad

Forma de cálculo:  $IP = \log(Td)$  entonces,  $IP = \log 190 = 2,2$ .

### Distribución de los autores según su productividad

- Grandes productores: 12 autores.
- Medianos productores: 98 autores.
- Pequeños productores: 132 autores.



**Fig. 1.** Artículos publicados por el Anuario Científico CECMED durante el periodo comprendido entre 2003 y 2017.



Fig. 2. Artículos publicados por el Anuario Científico CECMED durante el periodo comprendido entre 2003 y 2017 atendiendo a la tipología empleada.

Los autores más productivos (12) contribuyeron con 10-39 artículos per cápita, tres de los cuales se destacaron por estar presentes en casi todas sus ediciones, contribuyendo con 18-39, artículos per cápita. La tabla 1 muestra los autores más productivos.

**Productividad por género**

Este indicador se comportó de la siguiente manera: autores de sexo femenino: 167 y de sexo masculino: 75.

**Índice de cooperación**

El número de firmas aparentes fue de 650 y el número de artículos, 190. La división entre ellos: 3,4. Por tanto, el índice de cooperación fue de 3,4 firmas o autores/trabajo.

**Idioma de publicación**

El idioma predominante es el español. No obstante, el consejo editorial exige la publicación del resumen, los títulos y las palabras clave en idiomas español e inglés.

Según el tema abordado, hubo predominio de los temas de reglamentación. (Fig. 3).

Tabla 1. Autores más productivos en el Anuario Científico CECMED durante el período comprendido entre 2003 y 2017

Autores	Artículos
Celeste A. Sánchez-González	39
Santa. Deybis Orta-Hernández	21
Rafael B. Pérez Cristia	18
Raúl Yañez Vega	13
Ana Lara Sterling	12
Lidice Fernández	12
Mario Landys Chovel	12
Reynaldo B. Hevia Pumariega	11
Aymé Suárez Torra	10
Diadelis Rémirez Figueredo	10
Grethel Ortega Larrea	10
Judith Cartaya López	10



Fig. 3. Artículos publicados por el Anuario Científico CECMED durante el periodo comprendido entre 2003 y 2017 atendiendo los temas que abordan.

## DISCUSIÓN

La publicación de una revista científica es un proceso académico y administrativo tan laborioso como complejo donde intervienen múltiples actores y factores. La profesionalidad, rigurosidad y dedicación de los distintos componentes del equipo editorial en el cumplimiento de las tareas asignadas es la piedra angular de la existencia próspera y el progreso de una revista científica.<sup>3</sup>

La evaluación de los resultados de la investigación científica puede realizarse mediante dos modos complementarios: la evaluación por pares (*peer review*) y la evaluación *a posteriori* mediante la valoración de las publicaciones en las que se recojan los resultados. Ambos han sido tenidos en cuenta por el comité Editorial del anuario científico del CECMED, y ha motivado la realización de este estudio.

El comité editorial del Anuario, durante los últimos tres años, ha realizado acciones de mejora de su estrategia editorial, así como de la calidad de la revista. Una de las primeras acciones fue la recopilación de toda la información existente sobre la publicación y la actualización, presentación y aprobación por el Consejo de Dirección de la estrategia editorial de la institución, la cual debe garantizar la divulgación de sus principales resultados científicos y técnicos. Igualmente, reorganizó la estructura orgánica de la editorial y reestructuró el consejo editorial.<sup>9,10</sup>

Se constató una rigurosa estabilidad en la publicación del Anuario (Fig. 1), con un promedio de 12 artículos por año entre 2003 y 2017. El promedio de artículos publicados en los 10 primeros años (2003-2012) fue de 17 y en los últimos 5 años (2013-2017), de 12, como hemos ya declarado. Este descenso es, sin embargo favorable, porque guarda una normal y estrecha relación con el correspondiente in-

cremento en el índice de rechazo alcanzado en el Anuario como resultado de las acciones y medidas organizativas tomadas para mejorar su calidad,

Entre estas medidas se destaca el proceso de arbitraje, que constituye el instrumento de validación de la información publicada, en el caso del Anuario, el proceso de arbitraje se realiza a través del *peer review*. Solo un arbitraje estructurado correctamente es capaz de detectar la mayoría de las debilidades que presenta un manuscrito, así como sus fortalezas, novedad científica, entre otras.

Respecto a la tipología documental resaltan, con el transcurrir del tiempo, nuevos tipos de documentos como artículo de revisión y de posición, comunicación especializada, informe técnico, desarrollo tecnológico y contribución especial. En total se clasificaron 16 tipos con predominio de los artículos originales de investigación desarrollo.

Los temas tratados en los artículos que son publicados en el Anuario Científico CECMED se corresponden con las funciones básicas y los procesos que intervienen en el campo del control y la regulación de los medicamentos, equipos y dispositivos médicos. Se comprobó que los artículos relacionados con la reglamentación tuvieron la mayor presencia entre los publicados sobre el resto de los temas, pues la misión fundamental de nuestro quehacer es contribuir al desarrollo de la regulación y vigilancia sanitaria de medicamentos, y productos para la salud (Fig. 3).

El Índice de productividad del Anuario (2,2), resultó ser superior a valores registrados por algunas publicaciones periódicas del sector sanitario.<sup>12</sup>

Se identificaron como autores más productivos 12 especialistas, de ellos quienes más contribuciones han realizado a la revista son *Celeste A. Sánchez González* (39), *Santa Deybis Orta Hernández* (21) y *Rafael B. Pérez Cristiá*

(18), debe señalarse que estos autores pertenecen al comité editorial de la Revista.

En la productividad por género predominó la presencia de firmantes femeninas (69 %), similar al comportamiento demostrado en las revistas Panamericana de Salud Pública y Cubana de Farmacia.<sup>12,13</sup>

El índice de cooperación de 4,4 firmantes por trabajo indica un predominio de la coautoría sobre la autoría en solitario.

Aunque no hay fuentes que propongan una cantidad ideal de autores por trabajo, sí se reconoce la tendencia internacional al abordaje de la investigación desde una perspectiva multidisciplinaria que propicia el trabajo en equipo.<sup>12</sup>

Existen condiciones potenciales para incrementar la colaboración nacional y la internacional, de la que carece el Anuario, asunto en el que hay que trabajar por cuanto es la única publicación periódica en Cuba, cuyo perfil de publicación está dedicado a difundir el desarrollo científico técnico de la reglamentación sanitaria en el país. Es necesario trabajar en la revisión de las políticas de difusión, promoción, distribución y visibilidad, con que cuenta el Anuario.

Un aspecto en el que se puede trabajar y mejorar la visibilidad sería aumentar el número de los artículos en idioma inglés.<sup>14,15</sup> Este elemento está considerado entre “Los diez mandamientos para incrementar las citas” según el estudio realizado por *Buelas-Casal*,<sup>16</sup> quien señala que la traducción parcial o total de los contenidos es una forma simple y eficaz de ampliar el público.

Por limitaciones con el acceso a bases de datos especializadas no se pudieron calcular otros indicadores como los de circulación, dispersión y los indicadores de consumo: índice de Price, que nos da las referencias con menos de cinco de años de antigüedad respecto a la publicación del artículo y el total de las referencias.

Finalmente, podemos concluir que el estudio reveló una rigurosa estabilidad en la publicación del Anuario. Permite corroborar que existen condiciones potenciales para publicar artículos en inglés y para incrementar la colaboración nacional e internacional.

Se recomienda para las próximas ediciones utilizar los Descriptores en Ciencias de la Salud, estos tienen como finalidad principal servir como un lenguaje único para indexación (o indización) y recuperación de información entre los componentes del Sistema Latinoamericano y de Caribe de Información en Ciencias de la Salud.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de ningún tipo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ardanuy J. Breve introducción a la bibliometría. Departament de Biblioteconomia i Documentación. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2012.

2. Pritchard A. Statistical bibliography or Bibliometrics. *J Documentat* 1969; 25(4):348-69.
3. Orozco Silva E. Inteligencia Empresarial. Qué y Cómo. Ciudad de La Habana: Instituto de Información Científica y Tecnológica; 2009.
4. Glänzel W. Bibliometrics as a research field. A course on theory and application of bibliometric indicators. Course handouts. Berlín: ResearchGate; 2003. Acceso: 12/08/2018. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/242406991\\_Bibliometrics\\_as\\_a\\_research\\_field\\_A\\_course\\_on\\_theory\\_and\\_application\\_of\\_bibliometric\\_indicators](https://www.researchgate.net/publication/242406991_Bibliometrics_as_a_research_field_A_course_on_theory_and_application_of_bibliometric_indicators)
5. Bordonsa M, Zulueta MA. Evaluación de la actividad científica a través de indicadores bibliométricos. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:790-800.
6. Suárez-Torra A, Pérez-Ojeda L, Portuondo-Sánchez C, Pérez-Fernández E. Estudio bibliométrico de la producción científica del Anuario Científico CECMED. *Anuario Científico CECMED*. 2013; Año 11:67-75.
7. Spinak E. Indicadores cuantitativos. *ACIMED*. 2001;9(supl.). Acceso: 03/06/2018. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-94352001000400007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352001000400007)
8. Dirección de Publicaciones Periódicas. Anuario Científico CECMED. Catálogo de Publicaciones Seriadas Cubanas, 2012-2013, La Habana: Instituto Cubano del Libro; 2012.
9. Suárez-Torra A, Vázquez-Romero JE. Acciones realizadas para el mejoramiento de la actividad de ciencia y técnica en el CECMED 2015. *Anuario Científico CECMED*. 2016; Año 14:66-9.
10. Jiménez-López G, Alfonso-Orta I, Suárez-Torra A. Resultados del trabajo del Consejo Científico. *CECMED 2016. Anuario Científico CECMED*. 2017; Año 15:63-8.
11. Pérez-Cristiá R. El CECMED y su comportamiento organizacional como sistema dinámico complejo. *Anuario Científico CECMED*. 2013; Año 11:10-6.
12. Machado Rivero MO, Hernández Rojo G. Indicadores de Productividad e Impacto de la Revista Cubana de Farmacia durante el período 1995-2013. *Rev Cubana Farm*. 2015;49(2). Acceso: 03/06/2018. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152015000200012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000200012)
13. Sanz-Valero J, Tomás Casterá V, Wanden-Berghe C. Estudio bibliométrico de la producción científica publicada por la Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health en el período de 1997 a 2012. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(2):81-8
14. Ferguson G. The global spread of English, scientific communication and ESP: Questions of equity, access and domain loss. *Ibérica*. 2007;13:7-38.
15. Hamel RE. The dominance of English in the international scientific periodical literature. *AILA Review*. 2007;20(1):53-71.
16. Buelas-Casal G. La evaluación de la investigación científica: El criterio de la opinión de la mayoría, el factor de impacto, el factor de prestigio y “Los Diez Mandamientos” para incrementar las citas. *Análisis y modificación conductas*. 2002;28(119):455-75. Acceso: 04/07/2018. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/39152855\\_La\\_evaluacion\\_de\\_la\\_investigacion\\_cientifica\\_El\\_criterio\\_de\\_la\\_opinion\\_de\\_la\\_mayoria\\_el\\_factor\\_de\\_impacto\\_el\\_factor\\_de\\_prestigio\\_y\\_Los\\_Diez\\_Mandamientos\\_para\\_incrementar\\_las\\_citas](https://www.researchgate.net/publication/39152855_La_evaluacion_de_la_investigacion_cientifica_El_criterio_de_la_opinion_de_la_mayoria_el_factor_de_impacto_el_factor_de_prestigio_y_Los_Diez_Mandamientos_para_incrementar_las_citas)
17. Biblioteca virtual en salud. DeCS - Descriptores en Ciencias de la Salud. Acceso: 04/07/2018 Disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

Recibido: 03/08/2018

Aceptado: 06/08/2018

Ayme Suárez Torra. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300. E-mail: ayme@cecmecid.cu

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

**SISTEMA DE GESTIÓN PARA LA EVALUACIÓN Y CAPACITACIÓN DE TRABAJADORES DE LA AUTORIDAD REGULADORA NACIONAL****Management system for the evaluation and training for working people of the National Regulatory Authority***Jesús Soto Mitjans,<sup>1</sup> Aymé Suárez Torra<sup>2</sup> y Carmen Portuondo Sánchez<sup>3</sup>***RESUMEN**

La Sección de Gestión del Conocimiento del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, presenta dificultades para realizar el proceso de evaluación y capacitación; para ello, se utiliza un software que no satisface el desempeño óptimo de este proceso. Desarrollar un software de Gestión para la Evaluación y Capacitación de los trabajadores que permita agilizar el proceso y lograr un mejor control de toda la información, es el propósito de este trabajo. Se revisó la bibliografía y se seleccionó la herramienta Symfony2, por ser un framework robusto y de los más utilizados en el mundo. Se desarrolló la aplicación en el lenguaje PHP y se usó MYSQL como lenguaje de base de datos. Se desplegó la aplicación, posee filtros de búsqueda para una mejor localización de los registros y se utilizó por los especialistas que tributan al proceso. Se implementaron gráficos y tablas dinámicas con estadísticas en tiempo real del proceso de evaluación y capacitación actual. Se dispone de un control de acceso basado en roles de usuario que garantiza la confidencialidad, integridad, disponibilidad, consistencia y control de la información. El centro dispone de un Sistema de Gestión para la Evaluación y Capacitación que tramita el proceso de evaluación y capacitación de trabajadores sin dificultad y con rapidez, soluciona las deficiencias del sistema anterior y ahorra recursos económicos al centro.

**Palabras clave:** Evaluación; capacitación; Symfony; información; web.

**ABSTRACT**

The Knowledge Management Section of the Center for State Control of Medicines, Equipment and Medical Devices, presents difficulties in carrying out the evaluation and training process; for this, software is used that does not satisfy the optimal performance of this process. Develop a management software for the evaluation and training of workers to streamline the process and achieve better control of all information, is the purpose of this work. The bibliography on the technologies and tools for the development of web applications was reviewed and the Symfony2 tool was selected, as it is a robust framework and one of the most used in the world. The application was developed in the PHP language and MYSQL was used as a database language. The application was deployed, it has search filters for a better location of the records and it was used by the specialists that pay tribute to the process. Graphs and dynamic tables with real-time statistics of the evaluation process and current training were also implemented. There is an access control based on user roles that guarantees the confidentiality, integrity, availability, consistency and control of the information. The center has a Management System for Evaluation and Training that processes the evaluation and training of workers without difficulty and quickly, resolves the deficiencies of the previous system and saves financial resources to the center.

**Keywords:** Evaluation; training; Symfony; information; Web.

<sup>1</sup>Ingeniero en Ciencias Informáticas.

<sup>2</sup>Máster en Procesos Biotecnológicos.

<sup>3</sup>Máster en Economía de la Salud. Profesor Auxiliar.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad el desarrollo integrado de las competencias profesionales forma parte de las exigencias permanentes en los entornos laborales dinámicos. Una de las aristas más relevantes de la gestión de dichas competencias tiene que ver con la capacitación y el desarrollo del capital humano.

Tras más de 25 años de labor, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)<sup>1</sup> es hoy un centro científico-técnico de avanzada dentro del Sistema Nacional de Salud.<sup>2</sup> En consecuencia, es una entidad que demanda de equipos de trabajo en capacitación continua, capaces de aprovechar de manera eficaz tanto los recursos institucionales como de otras entidades relacionadas, en aras de facilitar un alto desempeño de su colectivo.

En tal sentido, el Centro desarrolla diversas acciones de capacitación concebidas a partir de prioridades y necesidades identificadas en sus áreas. Dado el carácter exclusivo del CECMED como organización regulatoria, buena parte de estas actividades, diseñadas e impartidas por expertos de la propia institución, están dirigidas a los profesionales que allí laboran, de ahí que estudiar el impacto de estas acciones resulte altamente significativo de cara al alcance de las metas organizacionales.

La necesidad de desarrollar aplicaciones informáticas que apoyen el desempeño profesional de 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” atractivos para los usuarios.

Actualmente el CECMED dispone de una aplicación para la evaluación del desempeño y capacitación del trabajador que no satisface las necesidades de los capacitadores, pues presenta algunas dificultades para su correcto funcionamiento, no cuenta con una eficiente experiencia de usuario y no permite obtener reportes y estadísticas relacionadas con todo el proceso de evaluación y capacitación, lo cual dificulta mucho el trabajo en el área del capacitador. Este sistema tampoco permite que sea utilizado por varios usuarios al mismo tiempo, lo que provoca una demora considerable del proceso y además no es multiplataforma.

## TECNOLOGÍAS Y HERRAMIENTAS

Para el desarrollo del trabajo se realizó un estudio de las tecnologías y herramientas para el desarrollo de aplicaciones web. Seleccionamos la herramienta Symfony,<sup>2,3</sup> por ser un *framework* robusto y de los más utilizados en el mundo. Se desarrolló en el lenguaje PHP<sup>4</sup> y MYSQL como gestor de base de datos. Además, se consultó el manual de identidad corporativa para el uso de los colores definidos en el mismo.

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.

## FUNCIONALIDADES DEL SOFTWARE

El proceso de evaluación y capacitación ocurría de manera descentralizada. Por una parte, se utilizaba una aplicación de escritorio para evaluar a los trabajadores y por otra una hoja de cálculo en Excel para registrar los cursos que se le planificaban a cada trabajador.

Con el desarrollo de este software se unificó y optimizó todo el proceso. El mismo permite realizar el plan de capacitación de cada trabajador y evaluarlo de manera eficiente y poder obtener reportes y estadísticas a través de gráficos y tablas dinámicas. También cuenta con filtros expuestos que permiten una correcta localización de los contenidos del sitio y un mejor acceso a la información. Es una aplicación totalmente configurable y que posee un sistema de control de acceso basado en roles cuya función es la de mostrar solo la información a la que estén autorizados ver cada tipo de usuario. Con esto se logra que la información no puede ser eliminada o modificada sin permiso y esté disponible siempre que sea necesario. (Figs. 1-5)

Podemos concluir que, a partir del despliegue del Sistema de Gestión para la Evaluación y Capacitación, el CECMED dispone de un software multiplataforma con tecnología de punta capaz gestionar y controlar todo el proceso de evaluación y capacitación de trabajadores sin dificultad y con rapidez, que soluciona las deficiencias del sistema anterior y que ahorra recursos económicos al centro.



Fig. 1. Portada Sistema de Evaluación y Capacitación de trabajadores.

tr Evaluaciones del Centro

Evaluar + Seleccione un Año: 2018

Mostrar 10 registros Buscar:

Año	Trabajador	Área	Desempeño	Desc Categoría	Acciones
2017	Walter Huan Siles	Sección de Informatización	Promedio	Cumple con los requerimientos del puesto de trabajo	
2017	Andrés Sánchez Yung Chay	Sección de Informatización	Alto	Sobresaliente	
2017	Yessy Patricia Córdova Pineda	Sección de Informatización	Promedio	Cumple con los requerimientos del puesto de trabajo	
2017	Davidito Moreno Castellanos	Sección de Informatización	Promedio	Cumple con los requerimientos del puesto de trabajo	
2017	Yessy Rosa Mijangos	Sección de Informatización	Promedio Alto	Cumple y excede los requerimientos del puesto	
2017	Yessy Alejandra Muñoz Paredes	Sección de Informatización	Promedio	Cumple con los requerimientos del puesto de trabajo	
2017	Yessy Rosa Mijangos	Departamento Laboral del Hospital Nacional de Cuidado	Promedio Alto	Cumple y excede los requerimientos del puesto	
2017	Davidito Moreno Castellanos	Departamento Laboral del Hospital Nacional de Cuidado	Promedio bajo	Necesita Mejorar	
2017	Yessy Rosa Mijangos	Departamento Laboral del Hospital Nacional de Cuidado	Promedio Alto	Cumple y excede los requerimientos del puesto	
2017	Yessy Patricia Córdova Pineda	Departamento Laboral del Hospital Nacional de Cuidado	Promedio	Cumple con los requerimientos del puesto de trabajo	

Mostrando 1 al 10 de 243 elementos

Fig. 2. Listado de trabajadores evaluados. Sistema de Evaluación y Capacitación de trabajadores.

tr Evaluación del trabajador

Atrás ←

Trabajadores

Selecciona una opción

Aspectos a evaluar

**Conocimientos del Trabajo : Conocimiento del trabajador con respecto a su puesto de trabajo, habilidades y destrezas para desarrollarlo de manera eficiente tomando en consideración lo establecido en el Manual de Funciones.**

Trabajador competente en habilidades y conocimientos requeridos para el trabajo, que muestra habilidad para aprender y aplicar nuevas técnicas, interés por mantener informados de avances propios de su cargo, que cumple o excede los requisitos relacionados con el cargo, es consciente de lo que su labor representa y utiliza los recursos efectivamente.

Necesita mejorar  
 Ocasionalmente necesita ayuda  
 Cumple con los requisitos exigidos en su puesto  
 Demuestra mucho conocimiento en su puesto  
 Conocimiento sobresaliente

Fig. 3. Formulario de Evaluación. Sistema de Evaluación y Capacitación de trabajadores.

Planificación de Cursos

Insertar + Generar PDF

Año: 2017 Filtrar Q

Trabajador: Selecciona una opción Total de trabajadores: 241

Área: Selecciona una opción

Curso: Selecciona una opción

Trabajador	Estado: Seleccionar/Reservar		Eliminar				
Cursos	Lugar	Fecha Planificada	Fecha de Cumplimiento	Precio	Cumplimiento	Adjuntar Evidencia	Evidencia
Actualización de Buenas Prácticas de LNC	CECMED	01/10/17   31/10/17		0.00	No		
Aseguramiento Metrológico	CECMED	21/03/17   12/04/17	20/04/17	0.00	Si		
Actualización en Bioseguridad	CECMED	01/11/17   30/11/17	24/07/17	0.00	Si		
Calificación de equipos de laboratorio	CECMED	28/06/17   28/06/17	28/06/17	0.00	Si		
Contra Incendio	CECMED	29/09/17   29/09/17	29/09/17	0.00	Si		

Fig. 4. Plan de Capacitación. Sistema de Evaluación y Capacitación de trabajadores.

Listado de trabajadores graduados

Mostrar 10 registros Buscar

Curso	Cantidad de personas	Listado de trabajadores	Versión PDF
Entrenamiento en el Puesto de Trabajo   Edición 1	40	Ver listado	Generar PDF
Actualización en Bioseguridad   Edición 1	39	Ver listado	Generar PDF
Contra Incendio   Edición 1	39	Ver listado	Generar PDF
Actualización Norma NC-ISO 9001: 2015   Edición 1	25	Ver listado	Generar PDF
Estadística Aplicada a las Mediciones   Edición 1	18	Ver listado	Generar PDF
Calificación de equipos de laboratorio   Edición 1	15	Ver listado	Generar PDF
Evaluación IPS   Edición 1	12	Ver listado	Generar PDF
Aseguramiento Metrológico   Edición 1	9	Ver listado	Generar PDF
Diplomado en Regulación Sanitaria   Edición 1	8	Ver listado	Generar PDF
Conferencia de Seguridad Informática   Edición 1	8	Ver listado	Generar PDF

Mostrando 1 al 10 de 155 elementos < 1 2 3 4 5 ... 16 >

Fig. 5. Tabla dinámica. Sistema de Evaluación y Capacitación de trabajadores.

### Conflicto de intereses

En la elaboración de este trabajo no hubo conflicto de intereses.

### 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/que-es-cecmed>

2. Sitio de Infomed. La Habana 2017;27 Dic 2017 Disponible en : [http://www.sld.cu/sistema\\_de\\_salud/ssalud.html](http://www.sld.cu/sistema_de_salud/ssalud.html)

3. Sitio Oficial de Symfony. Sitio web. Acceso: 23 Dic 2017. Disponible en: <http://symfony.com/>

4. Sitio Oficial de PHP. Sitio web. Acceso: 20 Nov 2017. Disponible en: <http://php.net/>

Jesús Soto Mitjans. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300. E-mail: [jsoto@cecmed.cu](mailto:jsoto@cecmed.cu)

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

## IMPACTO NACIONAL DE LAS DIRECTRICES SOBRE MEDICINA NATURAL Y TRADICIONAL PROMOVIDAS POR LOS PRINCIPALES FOROS REGIONALES

### National impact of the guidelines on natural and traditional medicine promoted by the main regional forums

*Diadelis Remirez Figueredo,<sup>1</sup> Niovis Ceballos Rodriguez,<sup>2</sup> Roxana González López<sup>3</sup> y Johann Perdomo<sup>4</sup>*

#### INTRODUCCIÓN

La medicina tradicional tiene una larga historia. Es la suma total de los conocimientos, capacidades y prácticas basadas en las teorías, creencias y experiencias propias de diferentes culturas, bien sean explicables o no, utilizadas para mantener la salud y prevenir, diagnosticar, mejorar o tratar enfermedades físicas y mentales.<sup>1</sup> Las sustancias naturales representan un recurso de los sistemas sanitarios modernos y una oportunidad para el desarrollo de productos terapéuticos innovadores, caracterizados por una relación riesgo-beneficio ventajosa.<sup>2</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y Panamericana de la Salud (OPS) teniendo en cuenta el amplio uso y el crecimiento ascendente de la Medicina Tradicional, han facilitado la integración de la Medicina Natural y Tradicional (MNT) en los sistemas de salud mediante su apoyo a los Estados Miembros en el desarrollo de sus propias políticas nacionales para ese sector. Se han elaborado directrices sobre MNT por medio de la elaboración y el establecimiento de normas y metodologías relativas a la investigación de productos, prácticas y profesionales; alienta la investigación estratégica en materia de MNT, para lo cual respalda proyectos de investigación clínica sobre su seguridad y eficacia; aboga por el uso racional de la MNT mediante el fomento de su utilización basada en pruebas científicas; y difunde información sobre MNT, actuando como centro coordinador para facilitar el intercambio de información.<sup>3,4</sup>

Por otra parte, la Red iberoamericana de Agencias Reguladoras (EAMI) la cual está integrada por 22 países, se valora como un foro con el máximo nivel de decisión de las Agencias Competentes en medicamentos de los Países Iberoamericanos,<sup>5</sup> permite 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, esta red a través del programa

iberoamericano de formación técnica especializada (PIF-TE) ha incluido en sus capacitaciones, la elaboración del formulario iberoamericano de formulaciones magistrales y dispensariales. Existen muchas formas de medicina tradicional, entre las que se incluyen la medicina tradicional china, el ayurveda, hindú y la medicina unani árabe. A lo largo de la historia se han desarrollado una gran variedad de sistemas de medicinas tradicionales indígenas, dependiendo de las terapias implicadas. Las terapias de Medicina tradicional pueden clasificarse como terapias de medicación, si se utilizan medicinas con base de hierbas, partes de animales y/o minerales o terapias sin medicamentos como lo es la acupuntura, terapias manuales, termales y otras terapias físicas, mentales, espirituales y terapias de mente y cuerpo.<sup>6</sup>

Cuba como miembro de la OPS y la OMS, tiene desde la década de los años 90 del pasado siglo y hasta la fecha, con la inclusión de la atención a esta especialidad en los Lineamientos de la Política Económica y Social del Partido en la Revolución (L-132), una política para garantizar el desarrollo y consolidación de la Medicina Natural y Tradicional, y ha emitido resoluciones y regulaciones que establecen el uso de la Medicina Natural y Tradicional.<sup>7</sup> Teniendo en cuenta lo anterior se han organizado diferentes reuniones sobre la política de MNT en los países miembros de la OMS y de la EAMI. El objetivo del presente trabajo es mostrar los temas debatidos en los principales fórum regionales realizados sobre Medicina Natural y Tradicional durante los años 2016 y 2017.

#### ESTRATEGIA OMS 2014-2023

El denominador común de estos fórums ha sido cumplimentar la estrategia OMS del 2014-2023 la cual tiene los siguientes objetivos.<sup>3</sup>

1. Desarrollar la base de conocimientos para la gestión activa de la Medicina Tradicional y Complementaria (MTC) a través de políticas nacionales apropiadas.

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias Farmacéuticas.

<sup>2</sup> Licenciada en Farmacia.

<sup>3</sup> Máster en Economía de la Salud. Oficina OPS/ OMS.

<sup>4</sup> Doctor en Medicina. Departamento de Medicina Tradicional. Ministerio de Salud Pública.

2. Fortalecer las políticas de calidad, seguridad, utilización adecuada y eficacia, mediante la reglamentación de sus productos, prácticas y profesionales.
3. Promover la cobertura sanitaria universal por medio de la apropiada integración de los servicios de MTC, en la prestación de los servicios de salud y autoatención de salud.

A continuación se detallan los objetivos y resultados de los Fórum referidos anteriormente y su impacto en Cuba.

## LOS FÓRUMS

### **Primer taller inter-regional de entrenamiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre calidad de los servicios de Medicina Tradicional y Complementaria (MTC). Noviembre 2016, Macao, China**

Durante las sesiones de trabajo se definieron varios momentos para las discusiones de grupo y el intercambio de experiencias, de lo cual surgió al final un documento técnico que se encuentra en revisión y que plantea la propuesta consensuada de una hoja de ruta para promover la calidad de la MTC (productos, prácticas y practicantes) en los sistemas de salud de los estados miembros de la OMS. Un aspecto importante discutido, fue el de la inclusión de un capítulo sobre Medicina Tradicional en la versión 11 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, importante paso de avance y reconocimiento internacional para esta. En esta reunión se resaltó la integración alcanzada en el campo de la MNT dentro del sistema de salud cubano, en la asistencia, la docencia y la investigación. Esta taller tuvo como objetivo primordial la calidad de los servicios de MNT y uno de los resultados en el país relacionados con la calidad de los servicios y productos de la Medicina natural ha sido la inclusión del servicio de esta especialidad en la acreditación hospitalaria y la certificación de los Centros de Producción Local, en los cuales se elabora más del 90 % de los productos naturales que se consumen en Cuba, amparado en la Regulación aprobada por la agencia reguladora en el 2016.<sup>8</sup>

### **Primer Taller Regional de Medicina Tradicional y Complementaria para las Américas 2017, Nicaragua. OPS. 2017**

Este primer taller fue organizado por OPS, teniendo en cuenta la diversidad de la MNT en las Américas y la importancia de la integración de los países de la región. Como parte de los acuerdos del encuentro de Nicaragua sobre Medicina Natural y Complementaria MTC surgió la creación de la Biblioteca Virtual en Salud Regional en Medicina Tradicional, Complementaria e Integrativa, (BVS en MTCI) propuesta por BIREME/OPS/OMS, proyecto

articulado por la Red Regional de MTCI para las Américas. La iniciativa tiene entre sus objetivos hacer aportes y contribuciones a las acciones que fortalezcan la implementación de las MTCI en todos los países de la región. A través de encuentros virtuales, reuniones, y documentos compartidos se ha ido construyendo el Portal de la BVS en MTCI. Esta biblioteca virtual en la cual se incluyó a Cuba, fue presentada en el I Congreso Internacional de Medicina Alternativa y Complementaria de Salud Pública realizado recientemente en Brasil (marzo 2018), el cual fue apoyado por OMS y OPS y en el mismo Cuba fue aprobada como miembro pleno la red de Medicina Tradicional complementaria e integrativa de las Américas.

### **Reunión del Programa Iberoamericano de Formación Técnica Especializada (PIFTE) en colaboración con la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) realizados en el 2016 y 2017**

El objetivo principal de las reuniones organizadas por la EAMI en estos dos años ha sido el proyecto del Formulario Iberoamericano, la elaboración de la Guía de buenas prácticas de elaboración y control de calidad de preparaciones magistrales y oficinales. En el marco de estas reuniones han sido aprobadas las Guías Iberoamericana de Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos elaborados en farmacias dispensariales y hospitalarias y la lista para su chequeo. “Lo anterior ha servido de herramienta importante para el diseño del marco regulador de los medicamentos naturales y la actualización del Formulario Nacional de Medicamentos elaborados en las farmacias dispensariales del país”.

Estas actividades han sido de gran impacto, potenciando la cooperación, colaboración y comunicación entre las Autoridades Sanitarias, incrementando la calidad y eficiencia en las actividades relacionadas con la investigación de la MNT, las preparaciones magistrales y oficinales elaboradas en farmacias, así como ha contribuido al fortalecimiento de capacidades del personal técnico de las autoridades reguladoras y las instituciones sanitarias, a través del intercambio de experiencias y conocimientos de los países que conforman esta red.

### **Fórum Global Regulatorio sobre Homeopatía. “Regulación de los medicamentos homeopáticos: estrategias nacionales y mundiales” Febrero 2017**

Este fórum fue organizado por el Ministerio de Salud de la India y la OMS con el objetivo de conocer el estatus actual regulatorio de los países participantes sobre homeopatía, las prácticas de manufactura, las oportunidades de comercio, encontrar soluciones a los retos regulatorios, intercambiar información entre los países, desarrollar estrategias para lograr la colaboración internacional y la

armonización. Cuba presentó una panorámica sobre el desarrollo de la homeopatía, la política que se lleva a cabo con esta modalidad terapéutica aprobada por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), el marco regulatorio, los productos homeopáticos como parte del Cuadro Básico de Medicamentos del país, la inserción de la homeopatía en los niveles primario, secundario y terciario. Cuba dentro de la región se destacó por poseer un marco regulatorio tanto para el registro como para las Buenas prácticas de manufactura de los medicamentos homeopáticos y participa como miembro dentro de la red global creada para el uso racional de los medicamentos homeopáticos.

### **Reunión de la Red de cooperación regulatoria internacional para la medicina herbaria IRH. (2016 y 2017)**

Esta red fue establecida en el 2006, está integrada por 34 países miembros de OMS, su misión es trabajar de forma cooperada para compartir las mejores prácticas con el objetivo de mejorar la regulación de los productos herbarios, así como proteger y promover la salud y la seguridad de los consumidores. El objetivo es intercambiar experiencias e información entre los reguladores para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los fitomedicamentos. Esta red cuenta con varios grupos de trabajos, los cuales tienen a su cargo varias temáticas, en estas reuniones se han discutido tópicos como la adulteración de los medicamentos, la calidad del material herbario, vigilancia de productos herbarios. Los miembros de la red presentaron ejemplos de adulteración de productos en sus países, cada país expone como se maneja la adulteración en sus países, otro aspecto crucial es la calidad del material herbario ya que de la calidad depende la consistencia terapéutica del medicamento, para esto es importante tener en cuenta los estándares de referencia para estos productos. Se propuso una guía de estándar de referencia con un mínimo de calidad para la materia prima del producto herbario, la composición de metales pesados en los fitomedicamentos, esta guía fue distribuida para su posterior aprobación final, la red propició el intercambio de farmacopeas.

Otro tópico importante es la demostración de la evidencia clínica de los productos naturales. En el 2017 la OMS emitió un borrador para circular a los países miembros sobre la investigación clínica y la MTC, este documento muestra todos los aspectos de la investigación clínica que son intrínsecos de la MNT, en el mismo se plasman los retos y dificultades de la investigación clínica de la MNT, la demostración de su real eficacia. Cuba cumpliendo con los acuerdos de estas reuniones de la red de IRCH, de consolidar las evidencias científicas de los fitomedicamentos, en el 2017 concluyó una Guía de investigación para el desarrollo de fitomedicamentos.<sup>9</sup>

En concordancia con las directrices OMS/OPS y la estrategia establecida por la OMS, Cuba cuenta con la

voluntad política y apoyo gubernamental para el desarrollo de la MNT, además ha alcanzado importantes logros en la integración de la MNT dentro del sistema de salud cubano, en la asistencia, la docencia y la investigación. A través de la política de salud del país, se ha establecido el estudio de la MNT en el pregrado de las carreras de Medicina, así como en el post grado, existen, Diplomados y Maestrías de las modalidades, Homeopatía y Fitomedicamentos, además el país cuenta con regulaciones establecidas para el registro de los medicamentos naturales y homeopáticos para uso en humanos, así como con normativas para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura de estos productos.<sup>10</sup> Cuba tiene incluido 153 productos naturales en el Cuadro Básico de Medicamentos 2018.<sup>11</sup> El MINSAP ha aprobado las siguientes modalidades y alcances terapéuticos de la MNT: acupuntura, homeopatía, apiterapia, fitoterapia, terapia floral, ozonoterapia, hidrología, heliotaloterapia, ejercicios tradicionales, nutrición natural<sup>12</sup> y teniendo en cuenta las interacciones entre medicamentos herbarios y sintéticos<sup>13</sup> ha incluido dentro del Sistema de Farmacovigilancia del país la medicina natural y tradicional, este sistema recoge todas las notificaciones espontáneas de eventos adversos derivados del uso de la MNT.

### **COMENTARIO FINAL**

Todos los resultados alcanzados en los foros organizados, han sido satisfactorios y han ido en progreso del uso adecuado de la MNT, pero aún quedan importantes retos para la Medicina Natural y Tradicional a nivel global, como lo son elaboración de regulaciones para modalidades terapéuticas como terapia floral, acupuntura, apiterapia y ozonoterapia. La investigación del mecanismo de acción de la MNT es aún insuficiente, así como el financiamiento para las investigaciones, la ausencia de cooperación entre los productores y prescriptores, falta de información transparente y clara sobre la MNT, los medicamentos herbarios tienen distintas categorías dentro de los estados miembros. Todo lo anterior apunta que se debe seguir trabajando para lograr el uso racional y adecuado de la Medicina Natural y Tradicional.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Rosario, Santa Fe, Argentina: Edit. Corpus. 1a. reimpresión; 2007.
2. P. Goldman, Herbal medicines today and the roots of modern pharmacology. *Ann. Intern. Med.* 2000;135:594-600.
3. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013.

4. Gao PF, Watanabe K. Introduction of the World Health Organization project of the international classification of traditional medicine. *J Chinese Integrative Med.* 2011;9(11): 1161-4.
5. Red de las Autoridades en Iberoamérica: Acceso: 20/05/2018. Disponible en: [www.redeami.net](http://www.redeami.net)
6. Estrategia de la Organización Mundial de la Salud sobre medicina tradicional 2002-2005. Ginebra: OMS; 2005. Disponible en: [www.who.int](http://www.who.int)
7. VI Congreso del Partido Comunista de Cuba. Lineamientos de la política económica y social del Partido y la Revolución. La Habana: Partido Comunista de Cuba; 2011.
8. Reg.85-2016. Requisitos para la licencia sanitaria de fabricación y comercialización de los preparados vegetales y medicamentos naturales en los centros de producción local.
9. Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento. Colectivo de autores. Coordinador Alberto Hernández. 2017.
10. Reglamentaciones aprobadas del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Reg.54-2012. Buenas prácticas de fabricación de productos naturales de producción local. Reg. 16-2012. Buenas prácticas de fabricación de productos herbarios. Reg. 28-2013, requisitos para el registro sanitario de medicamentos de origen natural para uso humano. Reg. 53-2011 Requisitos para el registro de medicamentos homeopáticos de uso humano. Reg. 58-2011. Buenas prácticas de fabricación de productos homeopáticos. Acceso: 20/05/2018. Disponible en: <http://www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas>
11. Cuadro Básico de Medicamentos de 2018. Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas. La Habana: MINSAP; 2018. Disponible en: [http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/cuadro\\_basico\\_medicamentos\\_2018.pdf](http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/cuadro_basico_medicamentos_2018.pdf)
12. Resolución 381. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2015.
13. Efferth T, Koch E. Complex interactions between phytochemicals. The multi-target therapeutic concept of phytotherapy. *Current Drug Targets.* 2011;12(1):122-32.

Recibido: 10/07/2018.

Aprobado: 16/07/2018.

*Diadelis Remirez Figueredo.* Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. C. P. 11300. E-mail: [diadelis@cecmed.cu](mailto:diadelis@cecmed.cu)

**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.<sup>3,5</sup>

...con la expresión siguiente:<sup>7</sup>

**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 y key words.

## 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.

La **discusión** deberá ser un análisis de los resultados expuestos dentro de los conocimientos existentes sobre el tema. No deberá repetir 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 existen o no estos conflictos.

### AGRADECIMIENTO

EJ.: Los autores agradecen a los estudiantes-----, por su contribución en 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 fueron citadas en el texto. Cuando la cantidad de autores sea mayor de seis, se declararán estos 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:

Ms.C. Ing. Aymé Suárez Torra [cecmed@cecmed.cu](mailto:cecmed@cecmed.cu)

Anuario Científico CECMED

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

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

Teléfonos: (+53)7 216 4100