

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 poscomercialización 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, entre 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 de mantener una eficaz y actualizada promoción y divulgación de sus respectivos avances y tendencias en los ámbitos científico y técnico. Además, pretende propiciar un canal de intercambio de conocimientos y de experiencias con las disciplinas de las ciencias de la salud y otras relacionadas.

COMITÉ EDITORIAL

Presidente

DrC. Rafael B. Pérez Cristiá † *Director, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.*

Miembros

MC. Yaquelin Rodríguez Valdés *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.*

MC. Liana Figueras Ferradás *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.*

MC. Olga Lidia Jacobo Casanueva *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 Pumariiega *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.*

DrC. Giset Jiménez López *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba.*

Editores

- MC. 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.
- MSc. Tania Sánchez Ferrán** Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas.

Árbitros

- 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.
- MC. Yadira Álvarez Rodríguez** 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.

ANUARIO CIENTÍFICO CECMED

Teléfono: (+53) 7216 4100. Correo electrónico: anuario@cecmed.cu

Edición: MSc. Tania Sánchez Ferrán
Diseño: D.I. José Manuel Oubiña González



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

Calle 5ta A #6020 e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. CP 11300.

Teléf.: (+53) 7 216 4100 Correo electrónico: cecmed@cecmed.cu Sitio web: <http://www.cecmed.cu>



EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

CENTRO NACIONAL DE INFORMACIÓN DE CIENCIAS MÉDICAS

Calle 23, No. 654 entre D y E, El Vedado. La Habana, Cuba. CP 10400.

Teléf.: (+53) 7 836 1893 Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu Sitio web: www.ecimed.sld.cu

CECMED

• ANUARIO CIENTÍFICO •

Publicación Anual Especializada del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

SUMARIO / CONTENTS

Editorial / Editorial

6/ Acciones reguladoras del CECMED en apoyo al Plan de Enfrentamiento a la COVID-19*

Regulatory actions of CECMED in support of the Plan to Cope with COVID-19*

Comité editorial

Artículo original de investigación / Original research article

10/ Integración de sistemas para mejorar la gestión de riesgos

Systems integration to improve risk management

Getel Frias-Ferreiro, Ana Mayra Ysa-Sánchez, Luis A. Gálvez Quintana, Rosa E. Fuentes, Yaquelin Rodríguez

19/ Resultados del Programa de Control Externo de la Calidad para usuarios del analizador New Inlab 240 en 2018

Results of the External Quality Control Program for users of the New In lab 240 analyzer in 2018

Yamilia Garriga Rodríguez, Ivette González Fajardo, Briseida Rabionet Joa, Yusimí González Álvarez, José Carlos Ramos Rodríguez

29/ Sistema digital para reportes de incidentes y eventos adversos asociados a equipos y dispositivos médicos

Digital system for reporting incidents and adverse events associated with medical devices

Ernesto Alcolea, Silvia María Cabrera Machado, Alejandro Morgado García, Ana Pilar Jova Bouly, Noaris Márquez Torres, Beatriz Peón Pérez, Raúl Yañez Vega

38/ Propuesta de actualización de elementos regulatorios para el Registro Sanitario de Productos Naturales de Uso Humano

Proposal to update regulatory elements for the Sanitary Registry of Natural Products for Human Use

Maylen Alvarez Delgado, Giset Jiménez López, Alberto Inocente Hernández Rodríguez

72/ Confección de paneles in-house para la verificación analítica de diagnosticadores para hepatitis B y hepatitis C

Preparation of in-house panels for analytical verification of diagnostics for hepatitis B and hepatitis C

Angélica García Arechavaleta, Elva Carmona Toledo, Ananidia Rivero Duperey, Diana Bebelagua Cruz, María del Carmen Reyes Vega, Carmen Fernández Molina

86/ Caracterización de la seguridad del uso de los medicamentos en los ancianos

Characterization of the safety of drug use in the elderly

Olivia Alegret Márquez, Roselí Robaina González, Gledys Reynaldo Fernández

119/ Reacciones adversas medicamentosas en pacientes cubanos con VIH/sida

Adverse drug reactions in Cuban patients with HIV / AIDS

Arianna Castellanos Goicoechea, Giset Jiménez López, Dorgerys García-Falcón, Isis Bermúdez Camps

130/ Accionar de la Autoridad Nacional Reguladora en la vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos en Cuba

Action of the National Regulatory Authority in the active surveillance of drug safety in Cuba

Ismary Alfonso Orta, Giset Jiménez López, Grisel Viña Perez, Patria María Abreu Perú, María Elena Fernández Tablada, Carlos Mosqueda Gorina, Lourdes Broche Villareal, Reynaldo Hevia Pumariega

150/ Gestión del riesgo para la regulación de medicamentos en poblaciones especiales

Risk management for drug regulation in special populations

Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta, Reynaldo Hevia Pumariega, Alida Hernández Mullings

161/ Reacciones adversas en Estomatología en el Policlínico Docente 5 de Septiembre de La Habana

Adverse reactions in Stomatology at the 5 de Septiembre Teaching Polyclinic in Havana

Raúl Felipe Ruiz Muratte, Giset Jiménez López, Lisbet Rico Suárez, Ismary Alfonso Orta

174/ Validación de alertas de seguridad en farmacovigilancia para la regulación de medicamentos

Validation of safety alerts in pharmacovigilance for drug regulation

Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta

Artículo de revisión / Review article**53/ Ética y uso racional de medicamentos**

Ethics and rational use of medicines

Adriana Mederos Gómez

111/ Los sistemas libres de células en las producciones biotecnológicas como alternativa a los sistemas tradicionales

Cell-free systems in biotechnological productions as an alternative to traditional systems

Javier E. Vázquez

Artículo docente-pedagógico / Teaching-pedagogical article**102/ Capacitación para el intercambio regional de reportes de eventos adversos con equipos y dispositivos médicos**

Training for the regional exchange of reports of adverse events with medical devices

Yadira Álvarez Rodríguez, Arismay Rizo Fernández, Carmen Portuondo Sánchez, Dulce María Martínez Pereira, Evelyn Mayo González, Beatriz Peón Pérez, Ana Pilar Jova Bouly, Mario César Muñiz Ferrer

Artículo de opinión y análisis / Opinion and analysis article**140/ Ecofarmacovigilancia, una necesidad para la protección del medioambiente**

Ecofarmacovigilance, a necessity for the protection of the environment

Francisco Debesa García, Grisel Viña Pérez, Ismary Alfonso Orta

Comunicación breve / Brief communication**66/ Desarrollo de una aplicación informática para la gestión de la seguridad de medicamentos en la Autoridad Reguladora Nacional (GISMO)**

Development of a computer application for the management of drug safety in the National Regulatory Authority (GISMO)

Carmen Portuondo Sánchez, Javier Núñez Falcón, Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta

80/ Reglamentación de la Autoridad Reguladora Cubana e implementación de estándares internacionales reconocidos

Regulation of the Cuban Regulatory Authority and implementation of recognized international standards

Celeste Aurora Sánchez González

Presentación de proyecto regional / Regional project presentation**186/ Proyecto Regional Iniciativa de las Agencias Reguladoras Nacionales de medicamentos para la contención de la resistencia antimicrobiana**

Regional Project Initiative of the National Regulatory Agencies of drugs for the containment of antimicrobial resistance

Ismary Alfonso Orta, Giset Jiménez López, Alida Hernández Mullings, Reynaldo Hevia Pumariega, Odalys Bravo Telles, Ileana Fleitas Estevez, Rafael Pérez Cristia



EDITORIAL

Acciones reguladoras del CECMED en apoyo al Plan de Enfrentamiento a la COVID-19*

CECMED regulatory actions in support of the COVID-19 Confrontation Plan

En el contexto mundial que se presenta con la pandemia del nuevo coronavirus, el CECMED cumple su papel esencial de promover y proteger la salud pública, a través de un sistema regulador capaz de garantizar el acceso oportuno al mercado de productos con calidad, seguridad, eficacia e información veraz para su uso racional, incluso en situaciones de emergencias de salud pública. Por ello, establece las medidas pertinentes para mitigar las consecuencias que puede traer consigo esta pandemia, en cuanto al impacto en la cadena de suministros, escasez de productos médicos o interrupciones en su investigación y desarrollo.

A tales efectos dispone:

1. Mantener la vitalidad del CECMED como Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, de modo que cumpla con sus funciones para garantizar la salud de la población, en cualquier etapa de la pandemia del coronavirus.
2. Priorizar la evaluación y aprobación de los trámites que se presenten de medicamentos, equipos y dispositivos médicos, para diagnosticar, tratar y prevenir la pandemia de coronavirus.
3. Dar máxima prioridad a la evaluación de cualquier tecnología sanitaria que se pretenda proponer o introducir para prevenir o tratar la COVID-19.
4. Priorizar la evaluación de cualquier propuesta de producto natural o terapia complementaria, que pueda constituir una alternativa para prevenir o dar solución a la COVID-19.
5. Otorgar permisos excepcionales, en casos de emergencias, a medicamentos y diagnosticadores, según establece el artículo 100 del Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos del CECMED y el Registro Sanitario de Diagnosticadores, relacionados con el diagnóstico, la ayuda al diagnóstico o seguimiento del coronavirus.
6. Otorgar las prórrogas solicitadas para la presentación de las renovaciones de los registros sanitarios u otros trámites, según sea necesario.
7. Priorizar la evaluación y el dictamen de solicitudes de autorización excepcional, ante dificultades que se puedan presentar en el cumplimiento de lo declarado en los registros sanitarios.
8. Ejecutar el proceso de liberación de lotes de manera acelerada y expedita para productos biológicos y diagnosticadores que lo requieran.
9. Priorizar la evaluación y aprobación de autorizaciones o modificación de ensayos clínicos que propongan el uso de nuevos medicamentos o estrategias para el tratamiento y la prevención de la pandemia del coronavirus.
10. Priorizar y aprobar de manera inmediata cualquier trámite de importación relacionado con medicamentos o productos sanitarios necesarios para enfrentar a la COVID-19, si no existen riesgos asociados.

11. Aprobar con carácter transitorio, la modificación de los requisitos del "Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas (LSOF) y la Certificación de las Buenas Prácticas de Fabricación" (BPF), del "Reglamento del Sistema de Licencias Sanitarias para Operaciones con Diagnosticadores" y del "Reglamento para la Certificación de Buenas Prácticas en los Laboratorios Clínicos", que establecen la prolongación de los tiempos de evaluación de los trámites de inspección recibidos y la extensión de las Licencias Sanitarias y Certificaciones de Buenas Prácticas vigentes hasta el 31 de agosto de 2020 (se extenderán hasta el 31 de octubre del mismo año), garantizando así que los establecimientos mantengan su condición actual y que hasta pasado el mes de agosto no se realicen inspecciones, a no ser que se requieran por necesidades impostergables de la pandemia o del país.
12. Establecer mecanismos de vigilancia activa y proactiva para medicamentos, equipos y dispositivos médicos que se aprueben en el tratamiento de la COVID-19 o sus complicaciones, que no posean los datos de seguridad o efectividad suficientes, o que sean de nueva introducción, para comprobar y asegurar una relación beneficio/riesgo favorable.
13. Priorizar la vigilancia sobre los equipos que emplean radiaciones ionizantes para el diagnóstico y tratamiento, de manera que se cumplan sus parámetros de efectividad y seguridad en el uso clínico.
14. Facilitar de forma acelerada la autorización de donaciones relacionadas con la epidemia, así como la evaluación y aprobación de importación o exportación de muestras biológicas.
15. Aprobar, con carácter transitorio, la modificación de los requisitos del "Reglamento para la Evaluación y el Control Estatal de Equipos Médicos", que establece la posposición de las auditorías regulatorias que se requieran, como parte de los procesos de inscripciones de fabricantes, suministradores e importadores de equipos y dispositivos médicos en curso o que estén vigentes hasta el 15 de mayo, las cuales se ejecutarán una vez que las condiciones del país lo permitan. Extender la vigencia de los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación de equipos y dispositivos médicos y de Libre Venta hasta el 31 de octubre de 2020.
16. Establecer, mediante la Oficina de Innovación del CECMED, una estrategia regulatoria que incluya la asesoría, orientación y asistencia técnica reglamentaria para avanzar en el desarrollo y la disponibilidad de vacunas, terapias y pruebas de diagnóstico para este nuevo virus.
17. Colaborar y asesorar a otras instituciones y organizaciones que lo necesiten e intervengan en el enfrentamiento a la pandemia, como parte de las acciones que realiza el país: BioCubaFarma, el Ministerio del Interior (MININT), Laboratorios Clínicos, la Aduana General de la República, importadores y otros.
18. Emitir otras disposiciones transitorias, en los casos que se requieran.

Durante el 2020 se pusieron en ejecución diferentes instrumentos jurídicos que hicieron posible optimizar los trámites para contribuir al éxito del Protocolo Nacional de Enfrentamiento a la COVID-19. Dichas disposiciones reguladoras pueden ser consultadas y descargadas en la página web <https://www.cecmec.cu/covid-19>

El siguiente cuadro recoge la disposición reguladora y su fecha de aprobación:

Instrumento jurídico	Descripción	Fecha
Circular 1/2020	Instauración del Grupo de Trabajo permanente para la realización de pesquisas vinculadas a la detección de procesos virales y otros en el CECMED ante la situación epidemiológica que se muestra en Cuba a partir de la pandemia del SARS-CoV-2 y la COVID-19	19/03/2020
Circular 2/2020	Medidas congruentes para mitigar las consecuencias que puede causar la pandemia del nuevo Coronavirus (SARS-CoV-2) en cuanto al impacto en la cadena de suministros, escasez de productos médicos o interrupciones en su investigación y desarrollo	23/03/2020
Resolución 21/2020	Aprobar con carácter transitorio los requisitos del "Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas" (LSOF) y la "Certificación de las Buenas Prácticas de Fabricación"	23/03/2020
Resolución 22/2020	Aprobar con carácter transitorio los requisitos del "Reglamento para la Evaluación y el Control Estatal de Equipos Médicos"	23/03/2020
Resolución 23/2020	Aprobar con carácter transitorio los requisitos del "Reglamento del Sistema de Licencias Sanitarias"	
Resolución 23/2020	Aprobar con carácter transitorio los requisitos del "Reglamento del Sistema de Licencias Sanitarias para Operaciones con Diagnosticadores" (LSOD) y del "Reglamento para la Certificación de las Buenas Prácticas en los Laboratorios Clínicos"	23/03/2020
Circular 3/2020	Disposiciones accesorias institucionales vinculadas a la situación epidemiológica de la actual pandemia de SARS-CoV-2 y en correspondencia a las medidas establecidas por el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social	07/04/2020
Resolución 49/2020	Garantizar en cualquier etapa de la pandemia de la COVID-19 la evaluación y aprobación de los trámites que se presenten, así como la creación de un Grupo de Trabajo institucional presidido por la que rubrica, encargado de ejecutar acciones de control	15/05/2020

Instrumento jurídico	Descripción	Fecha
Resolución 54/2020	Establecer la Autorización de Uso de Emergencia (en lo adelante AUE) de Medicamentos y Productos Biológicos de Uso Humano, Dispositivos Médicos y otras tecnologías sanitarias, ante eventos de situaciones de emergencias declaradas por las autoridades competentes, que permita la rápida disponibilidad y utilización de estos en el Sistema Nacional Salud	29/05/2020
Instrucción 1/2020	Establecer los requisitos para otorgar la AUE para el desarrollo y la producción de ventiladores emergentes en las diferentes etapas	01/06/2020
Instrucción 2/2020	Establecer los requisitos para otorgar la AUE para el desarrollo y la producción de unidades móviles de luminarias UVC germicidas	01/06/2020
Resolución 64/2020	Aprobar, con carácter transitorio, la modificación de los requisitos del "Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación" que se articulan en la presente Resolución	01/09/2020
Resolución 68/2020	Aprobar, con carácter transitorio, la modificación de los requisitos del "Reglamento del Sistema de Licencias Sanitarias para Operaciones con Diagnosticadores" y del "Reglamento para la Certificación de las Buenas Prácticas en los Laboratorios Clínicos"	23/09/2020
Resolución 71/2020	Aprobar la Regulación D 92-20 "Requisitos para la Autorización de Uso en Emergencias de Diagnosticadores" (AUE-D)	06/10/2020

*Tomado de: <https://www.cecmecmed.cu/covid-19>

Comité Editorial



Artículo original de investigación

Integración de sistemas para mejorar la gestión de riesgos

Systems Integration to Improve Risk Management

Grete Frías-Ferreiro,^{1*} Ana Mayra Ysa-Sánchez,¹ Luis Alfonso Gálvez Quintana,¹ Rosa Elvira Fuentes Marrero,¹ Yaquelin Rodríguez Valdés¹

Resumen

Palabras clave

riesgo; gestión de riesgos; sistema integrado de gestión de riesgos

Introducción: En el cumplimiento de la norma internacional ISO 9001 y la documentación legal en Cuba, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) actúa para la prevención, gestionando los riesgos pertinentes desde diferentes sistemas. Esto supone invertir mayor tiempo, empleo de más recursos y documentación, así como posibles fallas en la toma de decisiones por la alta dirección. **Objetivo:** Proponer la integración de los sistemas establecidos para la gestión de riesgos en el CECMED, desde un sistema único que responda a los requerimientos de la ISO 9001, las Normativas de Salud y Seguridad del Trabajo y las Guías de Control Interno. **Métodos:** Investigación no experimental, descriptiva y correlacional de los sistemas de gestión de riesgos del CECMED en el periodo de enero del 2000 a julio del 2019. El trabajo se realizó en dos etapas: una de diagnóstico y análisis de todas las áreas, y otra de proyección a partir de los resultados del diagnóstico. Se realizó búsquedas bibliográficas y análisis de las normas ISO, leyes y resoluciones cubanas y se revisaron documentos sobre riesgos en el CECMED. Se aplicaron técnicas de análisis de información, benchmarking y trabajo en grupo. **Resultados:** A partir de las fortalezas y debilidades identificadas en el diagnóstico, quedaron establecidas las acciones a seguir para mejorar la gestión de riesgos, entre ellas el esquema para lograr un Sistema Integrado para la Gestión de Riesgos (SIGR), basado en el ciclo Deming.

Conclusiones: Se obtuvo un solo un Plan de Riesgos que involucró a todas las áreas necesarias, en el seguimiento, evaluación y análisis.

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: gretel@cecmecmed.cu

Keywords

risk; risk management; integrated risk management system

Abstract

Introduction: In compliance with the international standard ISO 9001 and the legal documentation in Cuba, the Center for State Control of Drugs and Medical Devices (CECMED) acts for prevention, managing the relevant risks from different systems. This means investing more time, using more resources and documentation, as well as possible failures in decision-making by senior management. **Objective:** To propose the integration of the systems established for risk management in CECMED, from a single system that responds to the requirements of ISO 9001, the Health and Safety at Work Regulations and the Internal Control Guidelines. **Methods:** Non-experimental, descriptive and correlational research of the CECMED risk management systems in the period from January 2000 to July 2019. The work was carried out in two stages: one for diagnosis and analysis of all areas, and another projection from the results of the diagnosis. Bibliographic searches and analysis of ISO standards, Cuban laws and resolutions were carried out, and documents on risks were reviewed at CECMED. Information analysis, benchmarking and group work techniques were applied. **Results:** Based on the strengths and weaknesses identified in the diagnosis, the actions to be followed to improve risk management were established, including the scheme to achieve an Integrated System for Risk Management (SIGR), based on the Deming cycle. **Conclusions:** A single Risk Plan was obtained that involved all the necessary areas in monitoring, evaluation and analysis.

Recibido: 14/01/2020
Aceptado: 15/03/2020

INTRODUCCIÓN

La Organización Internacional de Normalización se encarga de la creación de normas internacionales⁽¹⁾ y, en particular, la ISO 9001 establece los requisitos para la implementación de un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC). Este propone el enfoque de procesos para lograr la satisfacción de los clientes y en su versión actual profundiza en el pensamiento basado en los riesgos.^(2,3,4) Los elementos de prevención y análisis de riesgos⁽⁴⁾ ya se incluían en otras normas como la ISO 14001 sobre protección del medioambiente^(5,6) y la ISO 45000 (anteriormente ISO 18000) que abarca la salud y seguridad ocupacional teniendo en cuenta los peligros y posibles riesgos.^(4,7,8)

Aunque su adopción es de carácter voluntario, las normas ISO se han impuesto tanto en el panorama internacional como nacional y se han implementado en instituciones de diversos ámbitos por la repercusión sobre la satisfacción de los clientes, la protección del medioambiente y la seguridad laboral.^(9,10,11,12) El enfoque de prevención a partir de la gestión de riesgos se ha extendido ampliamente, incluso la integración de los sistemas de gestión basados en las ISO mencionadas, según demuestra la práctica internacional, constituye una alternativa para las organizaciones.^(13,14,15,16)

Simultáneamente con este entorno de normalización y prevención, en Cuba, el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social (MTSS) ha establecido la base legal relacionada con el desempeño de las labores sin riesgos para evitar sucesos y daños que puedan afectar la salud e integridad

del trabajador.⁽¹⁷⁾ Además, la Contraloría General de la República de Cuba (CGRC) dicta las bases para el Control Interno, actividad dirigida a la prevención para la confiabilidad de la información, eficiencia y eficacia de las operaciones y el control de los recursos.⁽¹⁸⁾

Desde entonces, hace aproximadamente una década, existe una tendencia cada vez más marcada a establecer sistemas de gestión integrados, aprovechando las similitudes y compatibilidad en contenido de los diferentes sistemas. Ejemplo de ello son los que incluyen uno o más de los sistemas siguientes: Seguridad y Salud en el Trabajo (SST), Control Interno (CI) y Sistema de Gestión de la Calidad (SGC), compatibles en contenido en cuanto a prevención y análisis de riesgos, tal como se han aplicado en el Ministerio de la Industria Alimenticia, el Ministerio de la Construcción; el Ministerio de la Industria Básica y el Instituto Nacional de Recursos Hidráulicos.⁽¹⁹⁾

Entorno interno del CECMED

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), perteneciente al Ministerio de Salud Pública de Cuba, tiene implementado un Sistema de Gestión de la Calidad según la norma ISO 9001 y cumple lo establecido legalmente por el MTSS y la CGRC, en cuanto a la prevención de riesgos, a través de los sistemas de SST y del CI, respectivamente. Cada uno de ellos acciona de manera independiente, lo que puede conducir a un mayor uso de tiempo y recursos (humanos, materiales y financieros), al empleo de una excesiva documentación, así como a brechas en la búsqueda de oportunidades de mejora para la toma de decisiones por la alta dirección. Este escenario podría revertirse si se aborda la gestión de los riesgos en un sistema único que permita el accionar conjunto en la prevención, simplificando los procedimientos actuales. Todo ello fue analizado en la Sección de Gestión de la Calidad del CECMED, área responsable de la implementación y el seguimiento del SGC.

Por lo antes expuesto, el objetivo de este trabajo es proponer la integración de los sistemas establecidos para la gestión de riesgos en el CECMED.

MÉTODOS

Se realizó una investigación no experimental, descriptiva y correlacional de los sistemas de gestión de riesgos del CECMED en el periodo comprendido de enero del 2000 a julio del 2019.

El trabajo se realizó en dos etapas: una de diagnóstico y análisis que abarcó el análisis de todas las áreas del CECMED y otra de proyección, sobre la base de los resultados del diagnóstico:

- Realizar un diagnóstico sobre los mecanismos existentes para la gestión de riesgos en el CECMED, establecido por los diferentes sistemas: SGC, SST y CI.
- Plantear las acciones a ejecutar para fortalecer la gestión de riesgos en el CEMED.

Se realizó, además, la búsqueda y el análisis de la documentación interna del CECMED, así como de la documentación externa relacionada con el tema, fundamentalmente las normas ISO, leyes, resoluciones, planes, programas y guías sobre riesgos.

Se aplicaron las técnicas el trabajo en grupo, tormenta de ideas y entrevistas en profundidad. Además, se aplicó la técnica de comparación *benchmarking*, en la que se evaluaron las variables mecanismos de gestión e integración de sistemas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Etapa de diagnóstico y análisis

Durante el diagnóstico se buscó información acerca del estado de los diferentes sistemas SST, CI y SGC, y se realizó un análisis comparativo entre ellos, teniendo en cuenta los aspectos contemplados en la tabla 1, donde se muestran las características más relevantes de cada sistema.

Tabla 1 - Comparación entre los diferentes sistemas de gestión de riesgos establecidos en el CECMED

Aspecto a comparar	Salud y Seguridad del Trabajo (MTSS)	Control interno (CGRC)	Sistema de Gestión de la Calidad (ISO 9001)
Inicios	2000	2009	2017
Alcance	Todas las áreas	Todas las áreas	Procesos del SGC
Objetivo	Salud y seguridad del trabajador	Control administrativo y económico	Calidad del producto/servicio y satisfacción del cliente
Áreas responsables	Dpto. RRHH	Comité de Prevención y Control	Sección Gestión de la Calidad
Identificación y análisis de riesgos	Jefes de áreas, RRHH y la alta dirección	Jefes de áreas y la alta dirección	Jefes de procesos, jefes de áreas, Sección Gestión de la Calidad y la alta dirección
Seguimiento y evaluación	<i>Seguimiento:</i> Interno: anual Externo: a solicitud o periódicamente por el MINSAP/ONIT	<i>Seguimiento:</i> Interno: anual Externo: periódicamente por el MINSAP	<i>Seguimiento:</i> Interno: semestral y anual Externo: Auditorías anuales de ONN/AENOR <i>Evaluación:</i> anual
Documentación	Programa de prevención de riesgos	Guía de autocontrol-componente Gestión y prevención de riesgos Plan de prevención de riesgos	Política de Gestión de riesgos Análisis de riesgo por procesos Informe de evaluación y seguimiento de procesos Plan de riesgos
Automatización	No	No	Sistema Control de Riesgos (en fase de desarrollo)

Legenda: CGRC: Contraloría General de la República; RRHH: recursos humanos; MINSAP: Ministerio de Salud Pública; ONIT: Oficina Nacional de Inspección del Trabajo; ONN/AENOR: Oficina Nacional de Normalización/Agencia Española de Normalización.

Fuente: Documentos del CECMED, 2000-2019.

El sistema de SST dirigido a la salud física y mental de los trabajadores fue el primero en implementarse, con alcance en todas las áreas con mayor incidencia sobre el Laboratorio Nacional de Control (LNC), el Departamento de Servicios Técnicos Ingenieros y la Sección Radiofísica Médica. Su responsable es el especialista designado del Departamento de Recursos Humanos, quien realiza controles anuales del cumplimiento de las acciones o medidas y orienta la actualización de los riesgos. Este sistema es auditado periódicamente, a solicitud del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y la Oficina Nacional de Inspección del Trabajo (ONIT).

El CI como sistema surge un tiempo después para la preservación y el control de recursos, enfocado fundamentalmente a los departamentos de Economía y Administración. El seguimiento de este sistema recae en el Comité de Prevención y Control, que realiza comprobaciones de las acciones y su cumplimiento a través de listas de chequeo. Además, a solicitud del CECMED, el MINSAP audita el sistema sistemáticamente.

El SGC, enfocado en la satisfacción del cliente, es el más reciente, aunque desde el 2008 se implementaban acciones preventivas en los procesos. Abarca solo los procesos que integran este sistema, lo cual excluye a las áreas de Economía, Asesoría Jurídica, Relaciones Internacionales, Seguridad y Protección, y las actividades de Equipos y Dispositivos Médicos. Se proponen acciones según la clasificación del riesgo por su impacto, que son monitoreadas semestralmente, con una evaluación al concluir cada año. Se identifican los riesgos residuales, atenuados o eliminados. Se audita anualmente por la Oficina Nacional de Normalización (ONN) y la Agencia Española de Normalización (AENOR).

En los tres sistemas la identificación y el análisis de riesgos involucra a las áreas mencionadas en el alcance, pero solo en el caso del SGC se tiene en cuenta el contexto del CECMED (entorno interno y externo). La alta dirección es la encargada de aprobar el SGC y se realiza un seguimiento interno anual. La documentación consiste en un plan o programa donde se detallan los riesgos, acciones para su tratamiento, responsables y fechas. Mientras que en los sistemas de CI y SGC se agregan las manifestaciones negativas posibles, en el SGC se incluyen, además, otros documentos como la política de riesgos, los resultados de análisis del impacto de los riesgos, y la evaluación de los riesgos. Se encuentra en desarrollo y en fase de prueba un sistema automatizado para la gestión de riesgos en el SGC de la institución.

A partir de la investigación anterior, se identificaron las fortalezas y debilidades que atañen a los diferentes sistemas (Tabla 2).

De forma general, se puede decir que la gestión de riesgos en el CECMED se caracteriza por su despliegue en sistemas independientes y, aunque con similitudes en los procedimientos y el personal involucrado, existen diferencias y brechas en el análisis, la identificación, el seguimiento y tratamiento de los riesgos, así como en las evaluaciones de riesgos que permiten conocer su estado y ajustar las medidas correspondientes.

Tabla 2 - Debilidades y fortalezas de los diferentes sistemas que involucran la gestión de riesgos en el CECMED

Sistemas de gestión de riesgos	Debilidades	Fortalezas
Salud y Seguridad del Trabajo (MTSS)	Falta de organización de la información Poca participación del personal Seguimiento y evaluación incompleta Controles y evidencias insuficientes	Amplio conocimiento de la base legal de respaldo y tiempo de aplicación prolongado
Control interno (CGRC)	Insuficientes evidencias del control, seguimiento y evaluación	Amplia experiencia en la base legal de respaldo y su desarrollo Número elevado de personal involucrado
Sistema de Gestión de la Calidad (ISO 9001)	Poco tiempo de experiencia en la aplicación, comparado con los sistemas anteriores Limitado alcance de aplicación, solo a los procesos del Sistema de Gestión de la Calidad	Profundo análisis de riesgos, partiendo del contexto Suficiente documentación de evidencia Adecuados controles, seguimiento y evaluación

Etapas de proyección

A partir de las fortalezas y debilidades referidas, se procedió a diseñar las acciones que podrían realizarse en aras de mejorar la gestión de riesgos. Estas se mencionan a continuación, en el orden que se proponen:

1. *Implementar un Sistema Integrado de Gestión de Riesgos (SIGR), con alcance a todas las áreas, constituido por el SST, CI y SGC.* La experiencia en los sistemas de SST y CI es considerable, gracias al tiempo de aplicación y la base legal existente. Sin embargo, los resultados obtenidos con la aplicación del SGC en la implementación del ciclo completo desde el análisis e identificación de riesgos, su tratamiento, seguimiento y evaluación, fueron determinantes para considerar que el modelo adecuado para la gestión de riesgos debía ser el ciclo Deming propuesto en la ISO 9001 (Fig.).⁽²⁰⁾ En el esquema se describen los elementos a tener en cuenta en las etapas del ciclo: planificar, hacer, verificar y actuar, para fortalecer la gestión de riesgos en el CECMED. Este nuevo sistema integrado debe responder a los requerimientos que debe cumplir establecido por cada organismo.
2. *Presentar a la alta dirección la propuesta del SIGR, para su consideración.* Debe ser un interés manifiesto de la alta dirección, ya que este sistema involucra a todo el Centro.

3. *Crear un Grupo de Gestión de Riesgos.* Este grupo debe estar conformado por las áreas involucradas en los diferentes sistemas. Se designará a un responsable del grupo, quien debe responder por la gestión de riesgos, una vez integrado todos los sistemas, para lograr la armonización y el seguimiento de los procedimientos.
4. *Presentar un proyecto institucional para el diseño e implementación del SIGR.* Elaborar el proyecto y presentarlo al Consejo Científico para su aprobación.
5. *Planificar y realizar encuentros sistemáticos para organizar las actividades de diseño e implementación del SIGR.*

En cada paso del ciclo está involucrado el análisis de cada sistema (SST, CI, SGC) para obtener finalmente solo un Plan de Riesgos, involucrando a todas las áreas necesarias, en el seguimiento, la evaluación y el análisis.

El SIGR propuesto contribuirá a una mayor prevención de riesgos en todos los procesos y áreas del CECMED. Se espera una disminución de incidencias y eventos inesperados, a partir de la actuación en cada una de las etapas desde la identificación hasta la evaluación de riesgos en un ciclo de mejora continua.

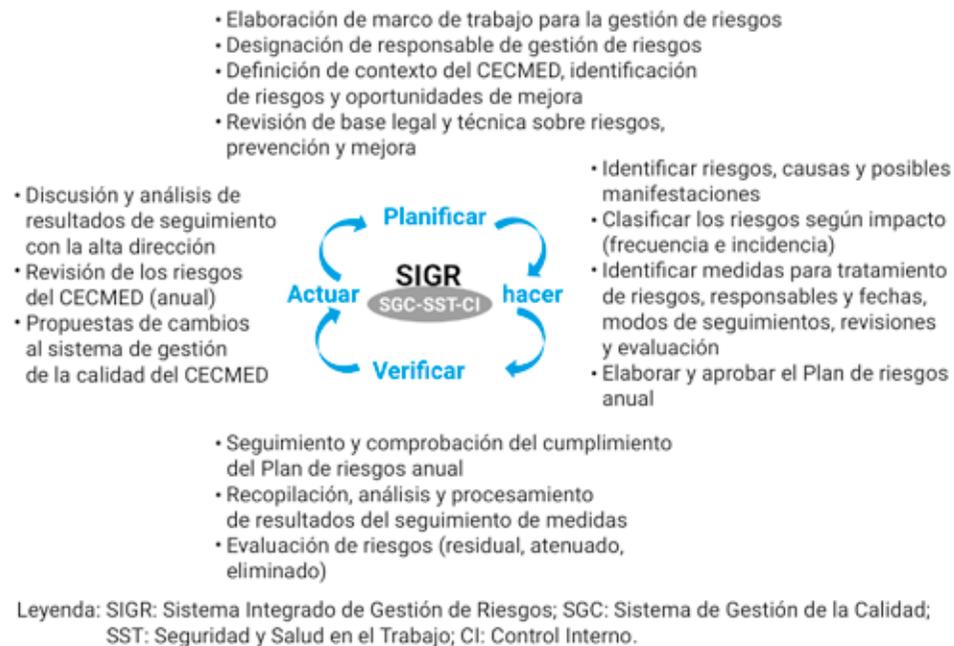


Fig. - Esquema del Sistema Integrado de Gestión de Riesgos (SIGR) en el CECMED, basado en el ciclo Deming.

Agradecimientos

A los especialistas del Departamento de Recursos Humanos, Departamento de Economía, Grupo de Asesoría Jurídica y responsables de los procesos del SGC del CECMED.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Standard Organization (ISO). ISO Tools Excellence. Normas ISO. 2020. [Acceso 21/10/2020]. Disponible en: <https://www.isotools.org/normas/>
2. International Standard Organization (ISO). ISO 9001:2015 Quality management systems – Requirements. 2015. [Acceso 10/09/2019]. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/62085.html>
3. Gómez Martínez JA. Guía para la aplicación de UNE-EN ISO 9001: 2015. España: AENOR ediciones; 2015.
4. Oficina Nacional de Normalización (ONN) y Centro de Gestión y Desarrollo de la Calidad (CGDC). Normas cubanas on line. 2003. [Acceso 12/09/2019]. Disponible en: <http://www.nconline.cubaindustria.cu:81/entrada.asp>
5. Heras Saizarbitoria I. ¿Qué fue de la isomanía? ISO 9000, ISO 14000 y otros metaestándares en perspectiva. *Universia Business Review*. 2011 [Acceso 20/10/2020];29:66-79. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/433/43317992004.pdf>
6. Amores Salvadó J, Navas López JE, Martín de Castro G, Delgado Verde M. El paso del control a la prevención: ¿importan los estándares ambientales? *Universia Business Review*. 2012. [Acceso 20/10/2020];34:68-80. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/433/43323196004.pdf>
7. International Standard Organization (ISO). ISO 45001:2018. Sistemas de Gestión de la Seguridad y salud en el trabajo. Requisitos con orientación para su uso. 2018. [Acceso 12/09/2019]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:45001:ed-1:v1:es>
8. Contreras S. Seguridad y salud en el trabajo. Cómo implantar ISO 45001. AENOR. 2018 [Acceso 12/09/2019];335. Disponible en: <https://revista.aenor.com/335/como-implantar-iso-45001.html>
9. International Standard Organization (ISO). ISO Tools. Las normas ISO más empleadas a nivel mundial. Agosto 2015. [Acceso 12/09/2019]. Disponible en: <https://www.isotools.org/2015/08/02/normas-iso-mas-empleadas-a-nivel-mundial/>
10. Hernández C. Reforzar el compromiso con el medio ambiente. AENOR. 2018 [Acceso 27/01/2019];341. Disponible en: <https://revista.aenor.com/downloads/revistas/341.pdf?output=896a1e990eb437836b30a-372315642dd>
11. García-Borregón J. Xestión integrada de Pontevedra: Innovación para adaptar la ISO 9001 y 14001. AENOR. 2019 [Acceso 27/01/2019];352:34-7. Disponible en: <https://revista.aenor.com/downloads/revistas/352.pdf?output=6c4dbc3377273be2239510d31a321564&output=6f330901d332fc1acf4e7af1047b36b9&output=e09690cf36610ffa6ed6821eedd76c29&output=282212a766a4d42bc183f32b7a2c81f6>
12. Hospital Universitario Departamental de Nariño E.S.E. HUDN primer Hospital en Colombia y en Latinoamérica en alcanzar la Certificación con norma ISO 45001:2018. Marzo 2019. [Acceso 12/09/2019] Disponible en: <https://www.hosdenar.gov.co/index.php/hudn-primero-hospital-en-alcanzar-la-certificacion-iso-45001/>
13. www.calidad-gestion.com. Calidad y Gestión. Integración ISO 9000-ISO 14000. [Acceso 14/11/2019]. Disponible en: http://www.calidad-gestion.com.ar/boletin/62_integracion_iso_9000_iso_14000.html
14. Panorama. Entrega de certificados. AENOR. 2017 [Acceso 12/09/2019];322:50-2. Disponible en: <https://revista.aenor.com/downloads/revistas/322.pdf?output=ab1e421f8cbcec60633345c8941b7b59>
15. Gusi S. Gestión más eficaz. AENOR. 2018 [Acceso 27/01/2019];333. Disponible en: <https://revista.aenor.com/downloads/revistas/333.pdf?output=57e671b225acde6c0274c229d6d1ab2b>
16. AENOR. Servicios y suministros. Entrega de certificados. AENOR. 2019 [Acceso 27/01/2019];347:11. Disponible en: <https://revista.aenor.com/downloads/revistas/347.pdf?output=b96cda19e77dff1c7b-4f1ea6d61535>

17. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social; Cuba. Normas jurídicas. Código de trabajo. En: Gaceta Oficial de la República de Cuba. Resolución No. 29/2014 Seguridad y Salud en el Trabajo. 2020. [Acceso 21/10/2020]. Disponible en: <http://www.mtss.gob.cu/descargas>
18. Contraloría General de la República de Cuba. Guía de autocontrol general actualizada. Actividad empresarial. Componente Ambiente de Control. 2019. [Acceso 21/10/2020]. Disponible en: <https://www.contraloria.gob.cu/guia-autocontrol-actividad-empresarial-ambiente-de-control>
19. Antunez V. Sistemas integrados de gestión: de la teoría a la práctica empresarial en Cuba. Cofin. 2016 [Acceso 14/11/2019];10(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2073-60612016000200001
20. Scherkenbach W. La ruta Deming. Hacia la mejora continua. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1994.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.

Contribución de los autores

Gretel Frias-Ferreiro <https://orcid.org/0000-0002-3566-3571>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ana Mayra Ysa-Sánchez <https://orcid.org/0000-0002-5525-6156>: Contribución a la idea y diseño del estudio. Análisis de información y datos. Participó en la redacción y revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Luis Alfonso Gálvez Quintana <https://orcid.org/0000-0003-1609-5465>: Aporte a la idea del estudio y análisis de información legal y técnica. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final que se envió para publicar.

Rosa Elvira Fuentes <https://orcid.org/0000-0003-1619-755X>: Recopilación de información cronológica, análisis y datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final que se envió para publicar.

Yaquelin Rodríguez Valdés <https://orcid.org/0000-0003-0717-7338>: Aporte a la idea del estudio, recopilación de información organizativa y técnica, análisis y datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final que se envió para publicar.



Artículo original de investigación

Resultados del Programa de Control Externo de la Calidad para usuarios del analizador New Inlab 240 en 2018

Results of the External Quality Control Program for users of the New Inlab 240 analyzer in 2018

Yamilia Garriga Rodríguez,^{1*} Ivette González Fajardo,² Briseida Rabionet Joa,³ Yusimí González Álvarez,⁴ José Carlos Ramos Rodríguez⁵

Resumen

Palabras clave

calidad; laboratorio clínico; laboratorios de química sanguínea

Introducción: El control externo de la calidad es la determinación del desempeño de cada laboratorio mediante la comparación con otros laboratorios. La introducción en Cuba de la tecnología New Inlab 240 en un grupo de laboratorios permitió la implementación de un sistema capaz de evaluar el desempeño en el área de química clínica. **Objetivo:** Comparar los resultados de calidad en química clínica de los laboratorios con tecnología New Inlab 240 que se integraron al programa de Control Externo de la calidad auspiciado por la compañía CPM Compañía para la Medicina SRL. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en 29 laboratorios que trabajaron con tecnología New Inlab 240 de enero a diciembre del 2018. Mensualmente se entregaron los controladores a todos los laboratorios participantes (un frasco de suero control normal y un frasco de suero control patológico) fabricado y donado por la empresa CPM Compañía para la Medicina SRL. Los reportes se evaluaron por determinaciones y por laboratorios a través de la variable de calidad Z-score y valores porcentuales a partir del programa computarizado CPM VEQ STAT, V 1.12. **Resultados:** El 99,42 % de los reportes se consideraron válidos, el resto aberrantes. El 82,16 % de los datos resultaron satisfactorios, el 6,71 % cuestionables y el 11,13 % deficientes. Todos los laboratorios mostraron Z-score por debajo de 2 en la evaluación anual. Ningún laboratorio mostró índices Z-score superiores a 2 en las determinaciones de bilirrubina directa, creatinquinasa, lipoproteína de baja densidad-colesterol, colinesterasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, magnesio, potasio, sodio, triglicéridos y urea. **Conclusiones:** La evaluación del Programa de Control Externo de la Calidad por CPM Compañía para la Medicina SRL en

¹ CPM Compañía para la Medicina SRL. La Habana, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. León Cuervo Rubio. Pinar del Río, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Hospital Clínico Quirúrgico Ginecobstétrico Juan Bruno Zayas. Santiago de Cuba.

⁴ Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia: esp.clinica@cpm.co.cu

los laboratorios participantes en Cuba mostró un desempeño satisfactorio en todas las unidades a lo largo del periodo, así como en la calidad de las determinaciones diagnósticas.

Abstract

Keywords

quality; clinical laboratory;
blood chemistry laboratories

Introduction: External quality control is the determination of the performance of each laboratory through comparison with other laboratories. The introduction in Cuba of New Inlab 240 technology in a group of laboratories allowed the implementation of a system capable of evaluating performance in the area of clinical chemistry. **Methods:** An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out where the quality of the analytical performance in clinical chemistry of 29 laboratories that worked with New Inlab 240 technology was evaluated from January to December 2018. The controllers were delivered monthly to all the participating laboratories (one bottle of normal control serum and one bottle of pathological control serum) manufactured and donated by the company CPM Compañía para la Medicina SRL. The reports were evaluated by determinations and by laboratories through the quality variable Z-score and percentage values from a computerized program. **Results:** Of the reports 99.42% were considered valid, the rest aberrant. 82.16% of the data were satisfactory, 6.71% questionable and 11.13% deficient. All laboratories showed Z-scores below 2 in the annual evaluation. No laboratory showed Z-scores higher than 2 in the determinations of direct bilirubin, creatine kinase, low-density lipoprotein-cholesterol, cholinesterase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, magnesium, potassium, sodium, triglyceride and urea. **Conclusions:** The evaluation of the External Quality Control Program by CPM Compañía para la Medicina SRL in the participating laboratories in Cuba showed satisfactory performance in all units throughout the period, as well as in the quality of the diagnostic determinations.

Recibido: 20/01/2020
Aceptado: 27/03/2020

INTRODUCCIÓN

El control externo de la calidad (CEC o EQA, por sus siglas en inglés) es la determinación del desempeño de cada laboratorio mediante la comparación con otros laboratorios.⁽¹⁾ Para ello existen tres modelos, los dos primeros, *evaluación externa de la calidad* y *ensayo de aptitud*, son muy similares y se centran en las prestaciones analíticas, mientras que el tercero, denominado *validación externa de la calidad*, tiene en cuenta todas las fases del laboratorio.⁽²⁾

Con el CEC, en cualquiera de sus modelos, se mide el error total, porque la muestra de control utilizada es ciega para el participante y se analiza una única vez. A largo plazo, cuando se dispone de todos los resultados del programa, se puede medir el error sistemático o sesgo.^(1,2)

Los procedimientos y los métodos descritos para llevar a cabo un esquema de valoración externa de la calidad en los laboratorios clínicos han sido muy variados. Sin embargo, sus objetivos fueron claramente definidos por la Federación Internacional de Química Clínica, independientemente del esquema en cuestión:⁽³⁾

- Conocer el estado de la calidad de un componente determinado.

- Proveer datos comparativos de los laboratorios participantes.
- Actuar como complemento del control de calidad interno (CCI).
- Estimular a los laboratorios a mejorar su calidad de manera sistemática.
- Proporcionar los llamados valores de consenso para un lote dado de un material control.

En 1979, la Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud convocó a un grupo de trabajo para considerar en detalles las medidas para valorar el comportamiento de la calidad de los laboratorios clínicos en países de diferentes sistemas de salud. Esta valoración debía ser confiada a grupos de profesionales competentes, los cuales deben aplicar métodos científicos de evaluación.⁽⁴⁾

En Cuba, la aplicación de medidas, ya fuesen para el control interno o externo de la calidad en los laboratorios clínicos, hasta la década de los años 70 era prácticamente nula. A partir de 1974, se comenzó a trabajar en su introducción al sumarse como tarea priorizada en las actividades del grupo nacional y los grupos provinciales de laboratorio clínico. Al quedar inaugurado el Hospital Hermanos Ameijeiras en el año 1982, se creó el Centro Nacional de Referencia (CENREF) para esta especialidad y se comenzaron a dar los primeros pasos para implantar un sistema cubano para la evaluación externa de la calidad de los laboratorios clínicos.⁽⁵⁾

Los primeros trabajos dirigidos a conocer el estado de la calidad en los laboratorios del nivel primario de atención se realizaron entre 1984 y 1985 y las experiencias permitieron desarrollar un programa piloto de CEC en el municipio San Miguel del Padrón de La Habana.⁽⁶⁾ El CEC en la provincia de Camagüey tiene sus antecedentes en el año 1989 que abarcó 39 laboratorios del nivel primario que evaluaban varios componentes.⁽⁷⁾

El programa cubano se diseñó en 1985 para evaluar el comportamiento de 13 componentes químicos clínicos. Para ello, se decidió utilizar como controlador el suero equino producido por la Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay, pues los intervalos de referencia en este suero se acercan a los del suero humano.⁽⁵⁾ Este programa funcionó hasta el año 2003, y desde entonces solo algunos grupos provinciales continuaron realizando el control externo, según las condiciones propias de cada territorio.^(7,8,9)

En enero del 2018 se retoma esta experiencia por la compañía CPM Compañía para la Medicina SRL (Roma, Italia) acreditada en Cuba bajo la Norma ISO 13528:2015. Esta compañía presta sus servicios en alrededor de 500 laboratorios distribuidos en más de 10 países del mundo y posibilitó la introducción del analizador químico New Inlab 240. Este equipamiento cuenta con un panel de 92 determinaciones estandarizadas, un *software* amigable capaz de mostrar al usuario en tiempo real el comportamiento de las variables químicas, con el respaldo de un control de la calidad auditable. Con esta tecnología se comenzó a ejecutar un programa de validación externa de la calidad que abarcó un total de 32 laboratorios que trabajaban en igualdad de condiciones, ya que contaban con una misma tecnología diagnóstica y utilizaban un mismo tipo de reactivo y material de control.

Este trabajo tiene como propósito comparar los resultados de calidad en química clínica de los laboratorios con tecnología New Inlab 240 que se integraron al programa de control externo de la calidad auspiciado por la compañía CPM Compañía para la Medicina SRL.

MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional, descriptiva y transversal, en la cual se evaluó de forma sistemática durante el periodo de enero a diciembre del 2018, el comportamiento de la calidad mediante un sistema de evaluación externa.

El universo lo constituyeron todos los laboratorios del Programa de CEC en el país que trabajaban con tecnología New Inlab 240 perteneciente a la compañía CPM Compañía para la Medicina SRL. La muestra estuvo conformada por 32 laboratorios distribuidos en las provincias de la manera siguiente: Pinar del Río (1), Artemisa (1), Habana (13), Mayabeque (1), Matanzas (4), Cienfuegos (1), Villa Clara (2), Camagüey (3) y Santiago de Cuba (6).

Para ser incluidos en la evaluación anual era necesario que cada laboratorio cumpliera al menos 9 de las 12 emisiones del Programa de CEC correspondiente al ciclo evaluado y que realizaran las determinaciones a evaluar.

Estos laboratorios realizaron las determinaciones de química clínica: glucosa, alanino aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), uratos y colesterol total, fabricados por el Centro de Inmunoensayo (CIE) bajo la imagen Helfa. Para completar el panel ensayado durante el tiempo del estudio se empleó, además, urea, creatinina PAP, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, bilirrubinas total y directa, lipoproteína de alta y baja densidad (HDL y LDL) colesterol, lactato deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina fabricados por CPM Compañía Para la Medicina SRL. Durante cada emisión, los equipos fueron calibrados y controlados mediante un suero calibrador comercial ONECAL 2 y sueros controles comerciales ONETROL 2 y ONETROL 3, todos fabricados y comercializados por CPM Compañía para la Medicina SRL.

A discreción de los autores, a cada unidad se le denominó con un código de numeración para su evaluación y publicación.

Controlador (suero control):^(5,8) El controlador lo constituyó un juego de suero control liofilizado sin valor conocido tanto en el nivel normal como patológico, con carácter mensual que se entregaba a las unidades a través de los canales de distribución utilizados en el país. Este juego de suero contaba con las especificaciones pertinentes de su preparación y se indicaba la transmisión de resultados según el protocolo aprobado, ya fuese por la vía del correo electrónico o de forma personal.

Se estableció la evaluación de las unidades bajo los criterios de evaluación por analito y por mes a partir de la variable de calidad: índice de desviación estándar (IDE) o Z-score (en inglés): Relación entre el error de medida absoluto y la desviación estándar del desempeño.

$$\text{donde: } Z - \text{score} = \frac{X_i - X_r}{Spt}$$

- los valores de $Z \leq 2$ fueron evaluados de *satisfactorios*
- los valores de $Z < 2$ o > 3 , el resultado era *cuestionable*
- los valores de $Z \geq 3$ el resultado era *insatisfactorio*

Se le determinó el Z-score anual a cada una de las entidades participantes a partir de los resultados del Z-score mensual por determinación, lo que permitió poder evaluar el desempeño analítico de los laboratorios incluidos dentro del estudio.

La misma escala se empleó para la evaluación anual de cada uno de los laboratorios participantes.

Para determinar cómo se comportaron dentro del periodo estudiado cada una de las determinaciones que abarcaba el estudio se determinó el Z-score anual por determinación por cada uno de los participantes. Para ello se tuvo en cuenta que todos los resultados mensuales por determinación evaluada fueran considerados válidos.

El equipamiento utilizado para el procesamiento de las muestras fueron los analizadores químicos New Inlab 240 a los que se les garantizaba su calibración por parte del personal técnico de la compañía.

RESULTADOS

Durante el ciclo señalado, se recibieron con periodicidad mensual los resultados de 29 laboratorios, que representó el 90 % de los laboratorios incluidos en el estudio, estos pertenecían a las provincias de: Pinar del Río (1), Artemisa (1), Habana (13), Mayabeque (1), Matanzas (1), Cienfuegos (1), Villa Clara (2), Camagüey (3) y Santiago de Cuba (6). Los tres laboratorios que no enviaron los resultados correspondientes pertenecen a la provincia de Matanzas y representan el 10 % del total de la muestra seleccionada.

Se recibió un total de 6967 resultados. Se consideraron válidos 6927, lo que representa el 99,42 % y aberrantes o no válidos, 40 resultados que fueron excluidos (0,58 %). La tabla 1 muestra la distribución por meses de resultados aberrantes.

Tabla 1 - Resultados aberrantes por meses de los reportes emitidos por los Laboratorios Clínico en el programa de Evaluación Externa de la Calidad CPM Compañía para la Medicina SRL durante el año 2018

Meses	Resultados aberrantes
Enero	0
Febrero	4
Marzo	3
Abril	5
Mayo	12
Junio	0
Julio	4
Agosto	4
Septiembre	3
Octubre	5
Noviembre	0
Diciembre	0
Total	40

Fuente: Evaluación realizada por la compañía internacional italiana: Compañía para la Medicina SRL.

Del total de Z-score considerados válidos, 5691 fueron satisfactorios por tener valores de $Z \leq 2$ (82,16 %). Se consideraron como resultados cuestionables 465 (6,71 %) y fueron evaluados como deficientes 771 (11,13 %).

El Z-score anual de cada una de las entidades participantes a partir de los resultados del Z-score mensual por determinación permitió poder evaluar el desempeño analítico de los 29 laboratorios incluidos dentro del estudio. Todos los laboratorios mostraron un Z-score por debajo de 2, por lo que se pudieron evaluar de satisfactorios durante el periodo analizado. Los resultados del Z-score anual se muestran en la tabla 2.

Tabla 2 - Promedios anuales de los valores de Z-Score para el total de analitos emitidos por los laboratorios clínicos en el programa de Evaluación Externa de la Calidad CPM Compañía para la Medicina SRL durante el año 2018

Código del laboratorio participante	Z-score anual	Código del laboratorio participante	Z-score anual
31	0.236644367	2	0.95945069
29	0.271004583	47	0.99313916
73	0.368410795	15	1.00125696
56	0.475028906	10	1.03057382
19	0.629366534	13	1.04146921
22	0.657272225	7	1.04953595
9	0.759378479	23	1.08347383
25	0.788526492	33	1.08576623
1	0.823688123	34	1.12490724
16	0.843225631	3	1.14971809
14	0.871946484	4	1.25052224
11	0.881729581	35	1.34847586
12	0.911903358	6	1.37271664
30	0.928657847	8	1.37321384
-	-	5	1.37573968

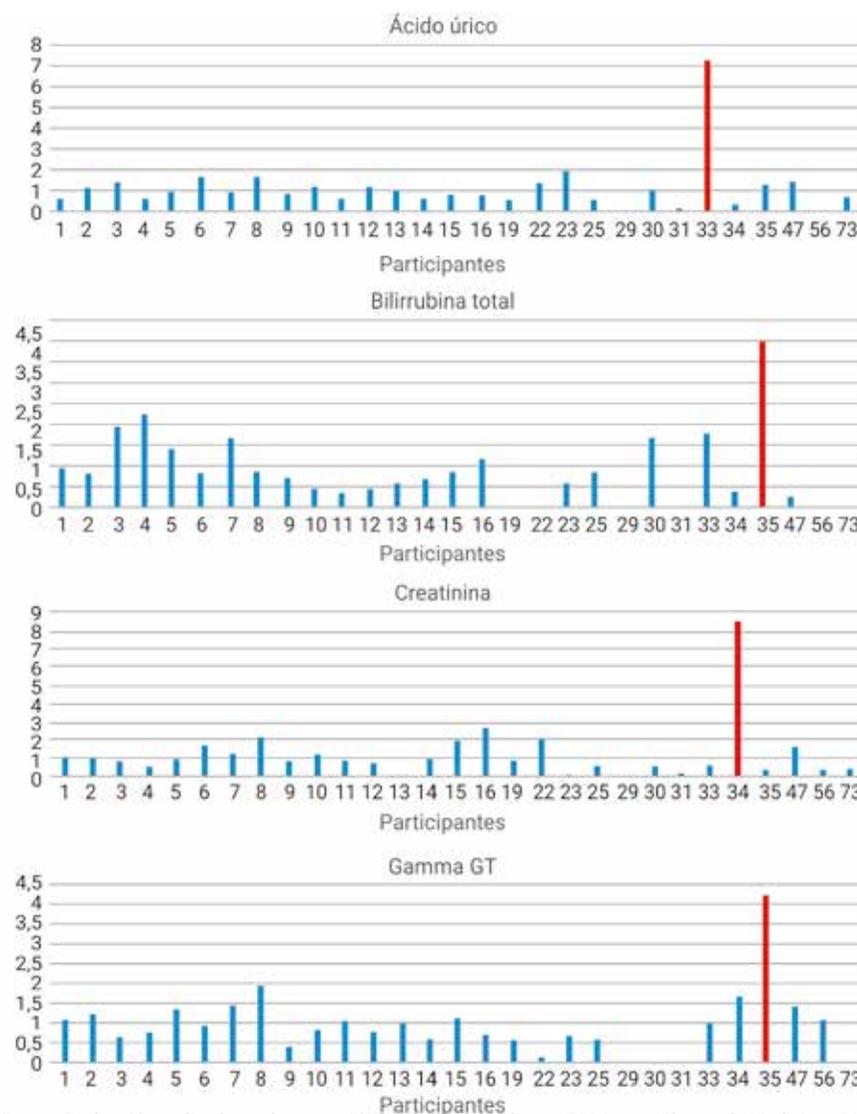
Fuente: Evaluación realizada por la compañía internacional italiana CPM Compañía para la Medicina SRL.

De los 29 laboratorios que cumplimentaron el ciclo de análisis, 17 tienen todas las determinaciones en la categoría de *Satisfactorio* (58,6 %) y 3 laboratorios tuvieron al menos 2 resultados en la categoría de *Cuestionable*.

Ningún laboratorio participante mostró índices Z-score superiores a 2 en las determinaciones de bilirrubina directa, CK NAC, LDL colesterol, colinesterasa, fosfatasa alcalina, LDH, magnesio,

potasio, sodio, triglicérido y urea. Las restantes determinaciones que formaron parte de este programa se comportaron de la forma siguiente: albúmina (1), amilasa (2), bilirrubina total (1), calcio (2), cloro (1), HDL colesterol (2), fósforo (1), aspartato aminotransferasa (1), proteínas totales (1) y hierro (1).

Hubo 3 laboratorios que alcanzaron un puntaje de Z-score superior a 3, o sea, que obtuvieron evaluación de *Insatisfactorio* en algún momento del ciclo de estudio. Este resultado se muestra en la figura donde las determinaciones de ácido úrico, creatinina PAP, bilirrubina total y gamma GT, aportaron dicho resultado.



Fuente: Evaluación realizada por la compañía internacional italiana CPM Compañía para la Medicina SRL.

Fig. - Comportamiento del Z-score anual > 3 en los laboratorios participantes en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad durante el año 2018.

DISCUSIÓN

Este trabajo permitió comprobar la capacitación y preparación técnica del personal que labora en los 29 laboratorios con tecnología New Inlab 240 que durante el ciclo estudiado cumplieron con la realización del CEC.

Estos laboratorios durante el periodo analizado tuvieron una eficiente aplicación del control interno de calidad para lo cual utilizaron suero control normal y patológico ONETROL 2 y 3, respectivamente, lo cual constituye una herramienta fundamental para alcanzar resultados satisfactorios. También contaron con la disponibilidad de los reactivos de trabajo y calibradores OneCAL 2 en condiciones óptimas como describe el fabricante en sus instrucciones para uso. Además de trabajar todos con una tecnología homogénea, lo cual es una verdadera ventaja cuando se compara con otros países del área.⁽¹⁰⁾

Los laboratorios que obtuvieron una evaluación insatisfactoria por determinación estuvieron vinculados a la fase de preparación del reactivo de trabajo o la conservación de este. Se pudo comprobar que los resultados deficientes son atribuibles solo a una emisión de resultado y no a eventos repetitivos a lo largo del periodo analizado.

Entre las determinaciones de mayor uso en el laboratorio se encuentran glucemia, colesterol, urea, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, proteínas totales y albúminas,⁽¹¹⁾ y en ninguno de los casos mostraron un Z-score superior a 3, por lo que todos los resultados se consideraron como satisfactorios o aceptables, lo que puede ser calificado como un indicador de calidad en los resultados de cara al paciente y a la asistencia médica.

Este estudio demostró que la veracidad de los resultados fue mejorando en el tiempo en cada uno de los laboratorios participantes. En los meses finales de la evaluación no se emitieron resultados aberrantes y la totalidad de las determinaciones realizadas contaron con Z-score inferior a 3.

La importancia de la evaluación interlaboratorios es avalada hoy en otras partes del mundo como parte indisoluble del trabajo de un laboratorio clínico, lo cual quedó demostrado en nuestra investigación, en la que luego de cada ciclo se tomaron las medidas correctivas pertinentes a partir de los datos bioestadísticos obtenidos para corregir los errores cometidos y elevar la calidad del desempeño de cada laboratorio participante.

En el caso particular de la bilirrubina directa, CK NAC, LDL colesterol, colinesterasa, fosfatasa alcalina, LDH, magnesio, potasio, sodio, triglicérido y urea ningún laboratorio participante mostró índices Z superiores a 2 en el análisis del Z-score anual por determinación, es decir el 100 % de los valores estaban dentro del rango establecido, por lo que estos parámetros sanguíneos se pueden evaluar como *Excelentemente notificado*, resultado semejante a otros estudios publicados en el país.^(5,8)

Todos los laboratorios clínicos participantes obtuvieron un Z-score menor de 3 en las determinaciones de química sanguínea de rutina, lo que demuestra la veracidad de los resultados en los laboratorios clínicos que trabajan con tecnología New Inlab 240, en tanto su desempeño analítico tuvo una evaluación satisfactoria, resultando similar a otros estudios.^(5,8,11,12)

La evaluación del desempeño analítico de este programa encontró a una red de laboratorios que, si bien desempeñaban un trabajo notificado como satisfactorio, esto no cubría la mayor parte de los laboratorios del país. Además de las dificultades con la disponibilidad de reactivos,

tenían la necesidad de una evaluación externa que fuese capaz de identificar fallas en los procedimientos analíticos, los cuales deben revisarse, actualizarse y darse a conocer periódicamente con el apoyo y la participación de todos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La evaluación del CEC en Cuba por CPM Compañía para la Medicina SRL mostró un desempeño *Satisfactorio* en todas las unidades a lo largo del periodo. Aun cuando algunas determinaciones tuvieron evaluaciones de *Insatisfactorio*, este dato no influyó en la evaluación final del ciclo. La implementación de esta tecnología permitió contar con una herramienta de trabajo que integrara los sistemas de control interno de calidad a un Programa de Control Externo, al menos en los laboratorios donde se aplica la Tecnología New Inlab 240.

Se recomienda la ampliación de la cobertura de medios y reactivos que permitan extender a otros laboratorios la implementación de Sistemas de CEC para química clínica y otras secciones del laboratorio. De esta manera, se pretende contribuir a que la calidad de las pruebas de laboratorio continúe mejorando, en la medida que el programa de evaluación se sistematiza en el logro de la calidad como actividad dinámica y continua.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riqas.net [Internet]. UK: Randox; 1998 [Acceso 28/04/2020]. Disponible en: <https://docplayer.es/152944367-Riqas-esquema-internacional-de-evaluacion-de-calidad-eqa-de-randox.html>
2. Prada E, Blazquez R, Gutiérrez-Bassini G, Morancho J, Jou JM, et al. Control interno de la calidad vs. control externo de la calidad. Rev Lab Clin. 2016 Abr-Jun [Acceso 28/04/2020];9(2):54-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1888400816300071>
3. Comisión de Metrología; España. Recomendaciones para el estudio de la veracidad de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico mediante la participación en programas de evaluación externa de la calidad; 2011. [Acceso 28/04/2020]. Disponible en: <http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/12/Comision>
4. Milan GS, Trevisan DS, Eberle L, Lazzari F, de Toni D. Implementación de un Sistema de Gestión de Calidad a través de Programa de Acreditación de Laboratorios Clínicos del DICQ-SBAC. Revista Espacios. 2017 [Acceso 28/04/2020];38(23):12. Disponible en: <http://www.revistaespacios.com/a17v38n23/a17v38n23p12.pdf>
5. Cruz Rodríguez CL. Implementación del sistema de evaluación externa de la calidad de los laboratorios clínicos del segundo y tercer nivel de atención. [Tesis]. La Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana; [Acceso 27/04/2020] 2010. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/352/1/Celso_Cruz.pdf
6. Morejón M, Ramos JR, Núñez A. Programa provincial para el control externo de la calidad en los laboratorios clínicos del nivel primario de atención. La Habana: MINSAP; 1988:8-18.
7. Ug Guevara G, Rodríguez Socarrás IP, León Ramentol CC, Caballero AG. Evaluación externa de la calidad mediante la veracidad en las investigaciones de laboratorio clínico. AMC. 2014 Ago [Acceso 27/04/2020];18(4):359-70. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000400002&lng=e
8. González Fajardo I, Díaz Padilla D, Rodríguez Rodríguez L, Sanabria Negrín JG. Evaluación externa de la calidad en química clínica en Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas. 2018 Abr [Acceso 28/04/2020];22(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156131942018000200010&lng=es

9. Trujillo Valdés YC, González Fajardo I, Figueroa Cabrera EM. Sistema informático para la evaluación del control externo de la calidad en laboratorios clínicos (PRICECLAB). Rev Ciencias Médicas. 2020 [Acceso 27/04/2020];24(2):e4200. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4200>
10. Migliarino GA. Esquemas de evaluación externa de la calidad en América Latina. Rev eJIFCC. 2015 [Acceso 27/04/2020];26(4):238-50. Disponible en: <https://www.ifcc.org/media/334087/eJIFCC2015Vol26No-4pp238-250.pdf>
11. Duan M, Kang F, Zhao H, Wang W, Du Y, et al. Analysis and evaluation of the external quality assessment results of quality indicators in laboratory medicine all over China from 2015 to 2018. Rev Clin Chem Lab Med. 2019 May;57(6):812-21. Disponible en: <http://doi.10.1515/cclm-2018-0983>
12. Aralica M, Lenicek Krleza J. Evaluating performance in sweat testing in medical biochemistry laboratories in Croatia. Biochem Med (Zagreb). 2017 [Acceso 28/04/2020];27(1):122-30. Disponible en: http://www.biochemia-medica.com/system/files/271_M.Aralica%20et%20al._Special%20issue_External%20Quality.pdf

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Yamila Garriga Rodríguez <https://orcid.org/0000-0002-3919-0134>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Participó en el análisis e interpretación de los datos y en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ivette González Fajardo <https://orcid.org/0000-0001-7568-7634>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Participó en el análisis e interpretación de los datos y en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Briseida Rabionet Joa <https://orcid.org/0000-0002-9750-9314>: Recopilación de información. Creación y confección de la base de datos, análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Yusimí González Álvarez <https://orcid.org/0000-0001-9418-6851>: Recopilación de información. Creación y confección de la base de datos, análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

José Carlos Ramos Rodríguez <https://orcid.org/0000-0002-7103-3358>: Recopilación y confección de las referencias bibliográficas. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.



Artículo original de investigación

Sistema digital para reportes de incidentes y eventos adversos asociados a equipos y dispositivos médicos

Digital system for reporting incidents and adverse events associated with medical devices

Ernesto Alcolea González,¹ Silvia María Cabrera Machado,¹ Alejandro Morgado García,¹ Ana Pilar Jova Bouly,¹ Noaris Márquez Torres,¹ Beatriz Peón Pérez,¹ Raúl Yáñez Vega¹

Resumen

Palabras clave

notificación voluntaria; reportes; evento adverso; equipos y dispositivos médicos; vigilancia poscomercialización

Introducción: Los dispositivos médicos (DM) como componente básico de los servicios de salud permiten la prevención, diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades; pero su utilización no está exenta de riesgos para la seguridad del paciente. La vigilancia de DM es un subsistema de vigilancia en salud que permite detectar eventos adversos. **Objetivo:** Desarrollar un Sistema de Reportes digital para incidentes y eventos adversos causados por DM, como una herramienta para mejorar la gestión de los reportes. **Métodos:** Se actualizó y validó los formularios para el reporte de eventos e incidentes relacionados con DM, con expertos internos y externos. Se creó y fue validado un modelo para el reporte de reactivos de diagnóstico *in vitro* cuyas variables y clasificación de riesgo son diferentes. Se empleó la herramienta informática CMS Drupal 8, sistema ya instalado en la plataforma de la Web del CECMED. Se probó el Sistema Digital para Reportes de Incidentes y Eventos Adversos asociados a Equipos y Dispositivos Médicos durante 6 meses con un grupo de usuarios, cuyos criterios se recogieron en una encuesta anónima. **Resultados:** Mediante las pruebas de validación internas se comprobó que el 60 % de los participantes lograron acceder al Sistema. Las encuestas aplicadas a los usuarios de la segunda etapa permitieron conocer que la nueva presentación resolvió los problemas encontrados. Se desarrolló dos formularios para Equipos Médicos y dos para Dispositivos de Diagnóstico *in vitro* con escaques similares, y una aplicación móvil (app) para Sistema operativo Android enfocada principalmente a lograr mayor movilidad para los pacientes. **Conclusiones:** La herramienta desarrollada mejora considerablemente la gestión de los reportes de incidentes y eventos adversos relacionados con dispositivos médicos ya que es muy versátil y facilita el acceso tanto de profesionales de la salud como de la población en general.

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ealcolea@cecmecmed.cu

Keywords

voluntary notification; reports; adverse event; medical devices; post-marketing surveillance

Abstract

Introduction: Medical devices (DM) as a basic component of health services allow the prevention, diagnosis and treatment of different diseases; but its use is not without risks for patient safety. DM surveillance is a health surveillance subsystem that allows detecting adverse events. **Objective:** To develop a digital Reporting System for incidents and adverse events caused by DM, as a tool to improve the management of reports. **Methods:** The forms for the report of events and incidents related to DM were updated and validated with internal and external experts. A model was created and validated for the reporting of in vitro diagnostic reagents whose variables and risk classification are different. The CMS Drupal 8 computer tool was used, a system already installed on the CECMED Web platform. The Digital System for Reports of Incidents and Adverse Events associated with Medical devices was tested for 6 months with a group of users, whose criteria were collected in an anonymous survey.

Results: Through internal validation tests it was found that 60% of the participants managed to access the System. The surveys applied to the users of the second stage revealed that the new presentation solved the problems encountered. Two forms were developed for Medical Equipment and two for In vitro Diagnostic Devices with similar squares, and a mobile application (app) for the Android operating system focused mainly on achieving greater mobility for patients.

Conclusions: The tool developed considerably improves the management of reports of incidents and adverse events related to medical devices since it is very versatile and facilitates access for both health professionals and the general population.

Recibido: 25/02/2020
Aceptado: 27/03/2020

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la tecnología en general y de las tecnologías aplicadas a la medicina, en particular, han propiciado que la medicina moderna se caracterice por el aumento en la complejidad y especialización de los procesos, y que haya pasado de abordajes simples, poco eficaces y relativamente seguros, a una asistencia compleja, eficaz, pero potencialmente peligrosa que implica el riesgo de eventos adversos (EA) asociados.⁽¹⁾

Las tecnologías sanitarias (o tecnologías de la salud) son fundamentales en un sistema de salud operativo.⁽²⁾ La Organización Mundial de la Salud (OMS) las define como "...la aplicación de conocimientos teóricos y prácticos estructurados en forma de dispositivos, medicamentos, vacunas, procedimientos y sistemas elaborados para resolver problemas sanitarios y mejorar la calidad de vida".⁽³⁾ Los dispositivos médicos constituyen un componente básico para la prestación de los servicios de salud, el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.⁽⁴⁾ Ellos representan aproximadamente el 60 % de la tecnología sanitaria usada en los hospitales.⁽⁵⁾ La OMS estima que existen 2 millones de dispositivos médicos diferentes y más de 22 mil genéricos disponibles en todo el mundo.⁽⁶⁾

La diversidad, complejidad, su creciente innovación y desarrollo tecnológico, la velocidad en el cambio y grado de sofisticación obtenida en esta tecnología de salud determina que su aplicación no esté exenta de riesgos. El daño al paciente debido a eventos adversos es una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel mundial. Se calcula que anualmente se producen 134 millones de eventos adversos debido a la atención insegura en hospitales en los países de ingresos bajos y medianos, que contribuyen a 2,6 millones de muertes; mientras que 1 de cada 10 pacientes se ve perjudicado al recibir atención hospitalaria en países de ingresos altos. Aún no es bien conocido el peso que tienen para la salud pública los eventos adversos asociados con dispositivos médicos. Por ello, esta es una de las líneas de investigación que la OMS propone desarrollar para obtener información más detallada que permita planear y ejecutar intervenciones de salud pública adecuadas para garantizar el uso de dispositivos médicos seguros.⁽⁷⁾

Para los países contar con una base reguladora de dispositivos médicos implementada adecuadamente bajo la rectoría y el control de la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) asegura el beneficio público de la salud y la seguridad de los pacientes, del personal y de la comunidad, ya que permite restringir la comercialización y el uso de productos inseguros, que no presentan una relación riesgo-beneficio aceptable o que tienen uso clínico limitado.⁽⁸⁾ El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), subordinado al Ministerio de Salud Pública, es la ARN designada por el Estado Cubano para ejercer la regulación, el control y la fiscalización de los productos y servicios para la salud humana.⁽⁹⁾

La vigilancia de DM es un subsistema de vigilancia en salud. Sus acciones permiten detectar, reportar e investigar eventos adversos relacionado con la utilización de DM, así como identificar factores de riesgo y modificarlos para evitar daños al paciente, usuario u otros, incluyendo al medioambiente, por motivo de esos eventos.

Este subsistema está contenido en las funciones de la regulación sanitaria, forma parte de la misión del CECMED y comprende el desarrollo de redes de información y programas de notificación/reportes de eventos adversos asociados a la tecnología durante el uso clínico.⁽⁷⁾

El Programa Regulador de Reportes de Eventos Adversos asociados a dispositivos médicos se implementó en Cuba desde 1995 y ha estado sujeto a la mejora continua de la calidad para contribuir al fortalecimiento del SNS y las transformaciones necesarias con hincapié en la calidad, sostenibilidad y eficiencia, sustentado en el uso de tecnologías apropiadas.

El Estado Cubano ha adoptado como opción de desarrollo el uso de las tecnologías de la informática y las comunicaciones (TIC), y la salud pública es una de sus líneas prioritarias. En consonancia con esa proyección, desde el 2014, la vigilancia poscomercialización de dispositivos médicos ha incorporado las TIC como herramientas útiles para la obtención, procesamiento, almacenamiento y presentación de la información tributada por fabricantes, importadores, distribuidores, especialistas de la salud y pacientes.

El CMS Drupal es una herramienta informática muy versátil que permite la creación de webs dinámicas de una manera sencilla, que la hacen ideal para crear formularios en línea asequibles a los usuarios desde cualquier lugar con conexión a Internet. La plataforma Android actualmente tiene mucho auge en Cuba, gran cantidad de usuarios poseen teléfonos inteligentes (*smartphone*) con ese sistema operativo, por lo que se amplían las posibilidades del reporte más allá de

centros asistenciales y por profesionales sanitarios. Con esta herramienta se extiende la posibilidad de notificar a la población en general, lo que contribuye al empoderamiento del paciente en su seguridad.

El objetivo de este trabajo es el desarrollo de un sistema de reportes de tipo digital para incidentes y eventos adversos causados por dispositivos médicos, como una herramienta en la mejora de la gestión de los reportes. Este objetivo está en consonancia con la Estrategia de Cooperación OPS-OMS con Cuba 2018-2022 cuya meta es el fortalecimiento de los sistemas de información, la mejora de las capacidades de recolección, análisis de datos y diseminación de estadísticas de calidad, que permitan la formulación de políticas y toma de decisiones aumentando la eficiencia y la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud (SNS).

MÉTODOS

Para el desarrollo del objetivo propuesto, en primer lugar, se realizó la actualización y validación de los formularios para el reporte de eventos e incidentes relacionados con los DM, con expertos internos y externos. Se creó y fue validado un modelo para el reporte de Reactivos de Diagnóstico *in Vitro*, que, si bien se consideran DM, tienen variables y clasificación de riesgo diferente al resto.

Se emplearon herramientas informáticas tales como el CMS Drupal 8, sistema ya instalado en la plataforma de la web del CECMED, cuyas ventajas consisten en su dinamismo y que no es necesario adquirir un dominio solo para la herramienta de reportes.

En coordinación con la Sección de Infocomunicaciones del CECMED se realizó el montaje de los formularios en la web para que fácilmente accedan los usuarios, tanto los profesionales de la salud como los pacientes y que emitan los reportes.

El desarrollo del Sistema Digital para Reportes de Incidentes y Eventos Adversos asociados a Equipos y Dispositivos Médicos ha atravesado por tres etapas. En una *primera etapa* se concibió el sistema como un sitio web independiente desarrollado con el CMS Drupal 7 montado en un servidor local. En esta etapa se realizó una prueba con 5 personas del CECMED, de formaciones académicas diversas y se realizó una encuesta verbal sobre el uso. Las experiencias de esta primera fase fueron empleadas para realizar algunas correcciones en el Sistema para mejorar la experiencia de los usuarios. Para el acceso desde dispositivos móviles al sitio montado localmente, se decidió emplear la plataforma del sitio web del CECMED desarrollado con el CMS Drupal 8, muy similar al empleado en el desarrollo local, y de esta manera facilitar el acceso. Además, constituyó una ventaja en cuanto a su futura implementación, ya que no sería necesario adquirir un nuevo dominio web para desplegar el Sistema.

Con respecto a los escaques que no pudieron llenar, se realizó una reestructuración de los formularios validados iniciales y se definieron campos imprescindibles que los usuarios que no son profesionales de la salud deben llenar con vistas a obtener al menos los datos imprescindibles y no constituya una traba en el momento de reportar.

En la *segunda etapa* se trabajó con el Sistema montado en la plataforma web del CECMED. Fueron escogidos para participar un grupo de usuarios de diversas formaciones académicas y por primera vez participaron personas que laboran fuera del centro. Esta etapa tuvo una duración

de 3 meses para recoger una mayor cantidad de criterios y se aplicaron encuestas anónimas en formato escrito. Dicha encuesta fue validada y contó con escaques básicos para evaluar de manera eficaz y rápida la facilidad de uso del sistema y la claridad de los escaques de los formularios. Se incluyó, además, un escaque libre para observaciones, donde los usuarios pudiesen expresar criterios sobre aspectos que ayudaran a mejorar el sistema.

La *tercera etapa* se efectuó con los mismos usuarios de la anterior, para tener criterios de mejoras o nuevas deficiencias derivadas del desarrollo del sistema u otras cuestiones y sugerencias. Se confeccionó otra encuesta con escaques adicionales como versión de Android de los *Smartphones*, desde donde se realizó el acceso en caso de que así fuera y la usabilidad de la app para Android. Esta fase también tuvo una duración de 3 meses.

Fue desarrollada una aplicación móvil (app) para Sistema operativo Android, enfocada principalmente a lograr una mayor movilidad para los pacientes. Solamente se necesitaría que el usuario poseyera una cuenta de correo Nauta para enviar el reporte mediante la app. La aplicación fue desarrollada haciendo uso del Android Studio 3.4, enfocado a dispositivos desde Android 4.0 hasta Android 9.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Pilotaje

Luego de realizado el montaje del formulario en la web local, se obtuvo la presentación que se muestra en la figura 1, visible desde algunos puestos de trabajo conectados en red con la computadora del desarrollador.

Fig. 1 - Imagen del formulario obtenida desde un servidor local, durante la primera etapa.

Después de realizar pruebas internas con 5 trabajadores del CECMED, se comprobó que 3 pudieron acceder (60 % de los participantes) y 2 no lo lograron (40 %). Los que lograron acceder lo hicieron desde computadoras de escritorio y manifestaron que era fácil de usar. En los dos casos

que no pudieron acceder lo hicieron desde un teléfono celular conectado a la red del CECMED, vía Wifi.

En el caso de los usuarios que accedieron, uno de ellos no logró completar el total de escaques contenidos en el formulario porque refirió que no conocía el significado de lo solicitado. Los dos restantes refirieron que eran demasiados campos, esto se solucionó con el desarrollo de dos formularios para Equipos Médicos y dos formularios para Dispositivos de Diagnóstico *in vitro* con escaques similares. En cada caso, el primer formulario estaba dirigido a profesionales de la salud, fabricantes, suministradores, representantes o distribuidores, y el segundo dirigido a pacientes o población en general. Este último con escaques imprescindibles y que ayuden a realizar la investigación inicial.

Segunda etapa

Con el montaje del formulario en la web del CECMED, se logró mejorar el acceso de los usuarios al sistema (Fig. 2).

La formación profesional de los usuarios que participaron en la segunda prueba del sistema fue más heterogénea. Como se aprecia en la figura 3, de los 30 seleccionados en esta etapa, 3 fueron especialistas de la Sección de Evaluación y 6 de Vigilancia de DM. Por el Departamento de Medicamentos concurrieron 6 de evaluación y 7 de Vigilancia. Participaron además 4 trabajadores de Servicios Generales y 2 informáticos del CECMED. Esta prueba tuvo la novedad de incorporar a personal externo al Centro: 2 médicos especialistas del Sistema Nacional de Salud.



Fig. 2 - Formulario montado en la plataforma web del CECMED durante la segunda etapa.

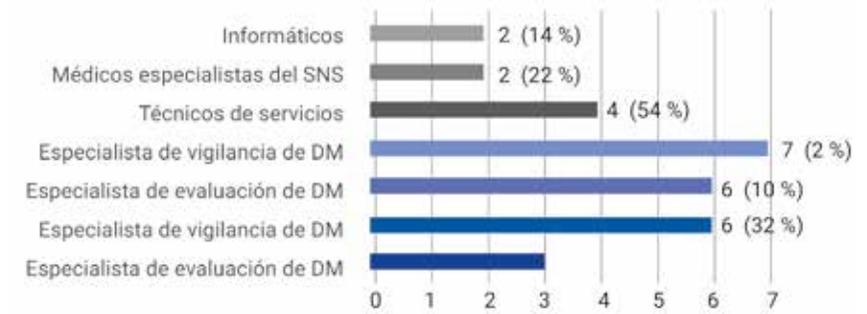


Fig. 3 - Participantes en la prueba según su profesión en la segunda etapa. n=30 participantes.

Las encuestas aplicadas a los participantes luego de la prueba de la segunda etapa permitieron conocer que la nueva presentación resolvió los problemas encontrados en la fase anterior. El formulario dirigido al personal no especializado resultó sencillo y comprensible.

En cuanto al acceso, si bien se pudo abrir desde distintos medios informáticos, tanto dentro como fuera del CECMED, los usuarios que accedieron desde dispositivos móviles refirieron cierta dificultad para correr el formulario. Esto motivó a los desarrolladores a crear una aplicación móvil (app) para el Sistema operativo Android.

Fase final

En la figura 4 se aprecia la app con un reporte en proceso de envío. Esto constituye uno de los principales valores de este trabajo, ya que facilita al usuario desde cualquier ubicación hacer una notificación al Grupo de Vigilancia de DM del CECMED; estimula a los usuarios a reportar, ya que cuenta con una interfaz amigable y a tono con las tendencias actuales de la tecnología.



Fig. 4 - Formulario desde la app desarrollada para dispositivos móviles con sistema operativo Android. Se puede apreciar un reporte en proceso de envío.

Finalmente, se desarrolló una mejora al Sistema de Notificación Voluntaria, que permite el reporte mediante un modelo en línea que simplifica la gestión y garantiza datos de mayor calidad. Esta herramienta constituye una alternativa necesaria, viable y de bajo costo que permitirá aumentar los estándares de calidad, seguridad y eficacia de los equipos y dispositivos médicos comercializados en el territorio nacional.

CONCLUSIONES

El Sistema Digital para Reportes de Incidentes y Eventos Adversos asociados a Equipos y Dispositivos Médicos desarrollado mejora considerablemente la gestión de los reportes de incidentes y eventos adversos relacionados con dispositivos médicos, ya que es muy versátil y facilita el acceso tanto de profesionales de la salud como de la población en general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aranaz-Andrés JM. Aportaciones de la medicina preventiva y salud pública a la seguridad del paciente. An R Acad Med Comunitat Valenciana. 2011;12:1-18.
2. INAHTA. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Canada, 2019. [Acceso 18/06/2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/340226217_The_International_Network_of_Agencies_for_Health_Technology_Assessment_HTA_Impact_Assessment_Study_Part_I_Practices_of_HTA_Impact_Assessment_in_INAHTA_Member_Agencies/citation/download
3. Organización Mundial de la Salud: Formulación de políticas sobre dispositivos médicos, Serie de documentos técnicos de la OMS sobre dispositivos médicos, Ed OMS, Ginebra, 2012.
4. Vilcahuamán, L y Rivas, R: Ingeniería Clínica y Gestión de Tecnología en Salud: Avances y Propuestas, Ed. OPS, Lima, 2006.
5. Organización Mundial de la Salud. Evaluación de tecnologías sanitarias aplicadas a los dispositivos médicos. Serie de documentos técnicos de la OMS sobre dispositivos médicos. Ginebra: Ed. OMS; 2012.
6. Organización Mundial de la Salud. WHO global model regulatory framework for medical devices including in vitro diagnostic medical devices, WHO Medical device technical series. Ginebra: Ed. OMS; 2017.
7. Cabrera Machado SM, Jova Bouly AP, Márques Torres N, Nuñez Nuñez L. Transformación y logros de la vigilancia posmercado de dispositivos médicos 2014-2018. Anuario Científico CECMED Año 17. 2019; 17:42-9.
8. Enríquez N, Álvarez Y, Martínez DM, Pérez A, Lemgruber A. Situación de la regulación de los dispositivos médicos en la Región de las Américas. Rev Panam Salud Pública. 2016;39(5):238-44.
9. Álvarez, Y. Intervención educativa en evaluadores de la conformidad de equipos y dispositivos médicos. Autoridad Reguladora Nacional, 2016-2017. [Tesis de maestría]. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, 2019.

10. SENA. Instalación y uso del formato digital para la presentación de proyectos. Colombia, 2010. [Acceso 18/06/2019]. Disponible en: https://sena.edu.co/es-co/Empresarios/Documents/guia_de_instalacion.pdf

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Ernesto Alcolea González <https://orcid.org/0000-0002-3287-3645>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Desarrollo y validación de la aplicación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final y su aprobación.

Silvia María Cabrera Machado <https://orcid.org/0000-0003-1541-9659>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos y redacción del borrador del artículo. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Alejandro Morgado García <https://orcid.org/0000-0002-0519-7901>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos, creación de la base de datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ana Pilar Jova Bouly <https://orcid.org/0000-0002-9959-0068>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos, creación de la base de datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Noaris Márquez Torres <https://orcid.org/0000-0002-5128-4272>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos, creación de la base de datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Beatriz Peón Pérez <https://orcid.org/0000-0003-3632-347X>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos, creación de la base de datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Raúl Yáñez Vega <https://orcid.org/0000-0002-5579-0519>: Desarrollo y validación de la aplicación. Gestión de las referencias bibliográficas. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.



Artículo original de investigación

Propuesta de actualización de elementos regulatorios para el Registro Sanitario de Productos Naturales de Uso Humano

Proposal to update regulatory elements for the Sanitary Registry of Natural Products for Human Use

Maylen Alvarez Delgado,^{1*} Giset Jiménez López,¹ Alberto Inocente Hernández Rodríguez²

Resumen

Introducción: En el ámbito internacional existen referencias acerca de la utilización de las plantas medicinales como medicamentos. En Cuba, la Regulación 28/2013 dicta los requisitos del Registro Sanitario de Productos Naturales de Uso Humano, los cuales se encuentran en tiempo de actualización. Además, existe un documento no regulatorio, la Guía Metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento, que brinda la información teórica necesaria para la actualización de la regulación mencionada. **Objetivo:** Proponer los elementos regulatorios necesarios que permitan la actualización del Registro Sanitario de Productos Naturales de Uso Humano. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, cualitativo, de investigación documental en el que se revisaron 28 disposiciones regulatorias internacionales y nacionales, así como la guía nacional. Los elementos identificados y propuestos fueron sometidos para su validación mediante la técnica del grupo nominal. **Resultados:** Se identificaron y describieron elementos regulatorios relacionados con la información de calidad, no clínica y clínica, así como aspectos de la seguridad para el Registro Sanitario de Productos Naturales, en las autoridades reguladoras de referencia y en la Guía Metodológica. Todos los elementos propuestos fueron organizados para su presentación de acuerdo con los módulos que contempla la Regulación 28/2013, lo cual facilitará su actualización por los revisores designados por la Autoridad Reguladora Nacional. **Conclusiones:** La totalidad de los aspectos presentados para la actualización de la Regulación 28/2013 fueron validados por los expertos y enriquecidos con nuevos elementos con el fin de obtener una regulación de requisitos para el Registro Sanitario de Productos Naturales adecuada al contexto actual.

Palabras clave

medicina natural; productos naturales de uso humano; elementos regulatorios; registro sanitario; autoridades reguladoras

Abstract

Introduction: At the international level there are references about the use of medicinal plants as medicines. In Cuba, Regulation 28/2013 dictates the requirements of the Sanitary Registry of Natural Products for Human Use, which are currently being updated. In addition, there is a non-regulatory document, the Research Methodological Guide for the development of a phytomedicine, which provides the theoretical information necessary for updating the aforementioned regulation. **Objective:** To propose the necessary regulatory elements that allow the updating of the Sanitary Registry of Natural Products for Human Use. **Methods:** A descriptive, qualitative, documentary research study was carried out in which 28 international and national regulatory provisions were reviewed, as well as the national guide. The elements identified and proposed were submitted for validation using the nominal group technique. **Results:** Regulatory elements related to quality, non-clinical and clinical information were identified and described, as well as safety aspects for the Sanitary Registry of Natural Products, in the reference regulatory authorities and in the methodological guide. All the proposed elements were organized for presentation in accordance with the modules contemplated by Regulation 28/2013, which will facilitate their updating by the reviewers appointed by the National Regulatory Authority. **Conclusions:** All the aspects presented for the update of Regulation 28/2013 were validated by the experts and enriched with new elements in order to obtain a regulation of requirements for the Sanitary Registry of Natural Products appropriate to the current context.

Keywords

natural medicine; natural products for human use; regulatory elements; Health Register

Recibido: 26/02/2020
Aceptado: 28/03/2020

INTRODUCCIÓN

La medicina natural se ha basado a lo largo de la historia en el reconocimiento del ser humano como una totalidad, influido por cambios inducidos en el estilo de vida, con la inclusión de la dieta, la actividad física, el clima, el descanso y las actitudes personales, entre otros factores.⁽¹⁾ A partir de la década de los 80, el interés por conocer las plantas medicinales y sus usos, ha ido incrementándose y ha estado presente en todas las culturas del mundo.⁽²⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS), como principal representante para identificar las medidas y los planes necesarios para elaborar una política nacional sobre la Medicina Tradicional (MT), ha propuesto que a nivel de naciones se establezca un Comité Nacional de Expertos en MT. Esta ha demostrado un permanente interés en este tipo de producto para el mantenimiento de la salud de muchos pueblos, principalmente en aquellos en vías de desarrollo.⁽³⁾

La MT está constituida por diferentes técnicas y procedimientos según la tradición ancestral. Algunas de estas formas tradicionales de tratamiento emplean las plantas medicinales en su forma natural o en las formas farmacéuticas habituales. Sin embargo, el propio desarrollo científico-técnico en el mundo ha posibilitado el uso de estas mismas plantas, con un mayor nivel de eficacia y seguridad, como resultado de estudios de investigación rigurosos, evidencia científica demostrada y un mayor grado de elaboración del producto terminado, a los que se les ha denominado *fitomedicamentos*.⁽⁴⁾

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

²Centro Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: maylen@cecmecmed.cu

En las investigaciones clínicas actuales a criterio de expertos cubanos, se define que los fitomedicamentos están constituidos por sustancias activas de compuestos naturales que se obtienen de vegetales de origen terrestre o acuático mediante procedimientos bien definidos con un uso clínico bien justificado por estudios científicos correspondientes. Su indicación médica siempre se realiza después de un registro por una Agencia Reguladora de Medicamentos (ARM). Estos productos se encuentran cada día dentro del arsenal terapéutico mundial, fundamentalmente por su baja toxicidad y menores costos que los medicamentos convencionales.⁽⁵⁾

Los fitomedicamentos representan una opción terapéutica valiosa cuando son empleados siguiendo las evidencias científicas, pues son una alternativa para el tratamiento de diversos síntomas y enfermedades. Como todo producto utilizado para aliviar o tratar una enfermedad, son susceptibles de producir reacciones adversas y ser consumidos de forma irracional. Por eso, se debe seguir la vigilancia a este tipo de medicamentos al igual que los de síntesis química, debido a que sus componentes activos pueden ser responsables de estos efectos negativos en su uso. Cada país ha adoptado un enfoque diferente de autorización, fabricación y comercialización siempre para potenciar un mayor grado de inocuidad.^(6,7)

Entre las diferentes ARM existentes en el mundo, algunas son aceptadas como autoridades de referencia por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS.^(8,9) Estas son la Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), Health Canada, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México, el Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile y el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) de Cuba.⁽¹⁰⁾

El CECMED es el organismo de reglamentación farmacéutica que desarrolla y aplica las leyes y reglamentos que sustentan el Registro Sanitario y otras funciones reguladoras por más de 30 años.⁽¹¹⁾ Entre sus regulaciones aprobadas cuentan las relacionadas con productos naturales. Entre estas se encuentra la Regulación 28/2013 "Requisitos para el registro sanitario de medicamentos de origen natural de uso humano", que contiene aspectos como el alcance, los requisitos del expediente que debe presentar el fabricante para el Registro Sanitario, entre otros.⁽¹¹⁾

Las regulaciones emitidas por el CECMED tienen un periodo de validez de 5 años, posterior al cual es necesaria una revisión del estado del arte de las Regulaciones Internacionales y Nacionales, dada la condición de ARM de referencia regional que ostenta la institución. Pasados 5 años de esta regulación (2013-2018), se deben identificar y validar los aspectos necesarios para su actualización.⁽¹¹⁾

En el año 2017 se publicó en Cuba la *Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento*, la cual es un instrumento que puede ser empleado para la actualización de la Regulación 28/2013.⁽⁵⁾

Sin embargo, a pesar de los aspectos reguladores para los productos naturales de uso humano, aún son insuficientes las exigencias regulatorias en relación con la autorización de ensayos clínicos en las diferentes fases del desarrollo clínico de estos productos.⁽¹²⁾ Este es un tema de gran importancia, teniendo en cuenta que la intención a nivel nacional es que estos productos sean administrados en todos los niveles de asistencia médica, principalmente en la Atención

Primaria de Salud, con evidencias científicamente probadas. Por lo tanto, se trata de una necesidad del gobierno cubano, porque en gran parte de la población es común el consumo estos productos de forma manufacturada, con desconocimiento de muchas de sus propiedades. Los riesgos de incertidumbre referentes a sus efectos farmacológicos y las insuficientes evidencias de seguridad justifican la necesidad de estudios científicos de las plantas medicinales de uso humano.

Otro elemento que refuerza la debilidad en relación con la presentación de evidencias de eficacia y seguridad en la aplicación terapéutica de los productos medicinales derivados de plantas es la escasez de publicaciones sobre resultados de ensayos clínicos, que siguen siendo la regla de oro para demostrar de forma válida resultados confiables y seguros, en relación con estas dos variables.

Por ello, el propósito de este trabajo es proponer los elementos regulatorios necesarios que permitan la actualización de la regulación para el Registro Sanitario de productos de origen natural de uso humano.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y cualitativo, de investigación documental, en el periodo comprendido entre enero del 2018 hasta diciembre del 2019. El universo de estudio estuvo representado por 28 documentos científico-técnicos y regulatorios nacionales e internacionales revisados en el periodo de estudio con vistas a la propuesta de actualización de la Regulación 28/2013 "Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de Origen Natural de Uso Humano". Se empleó el modelo desarrollado por Eisenberg y Berkowitz, denominado Big 6TM para plantear la solución del problema de información y se llevó a cabo la revisión bibliográfica de las legislaciones, normativas y reglamentos internacionales de respaldo de algunas autoridades reguladoras de medicamentos, y de otras publicaciones de organismos internacionales, en lo que a productos naturales se refiere. Se identificaron en la literatura las disposiciones regulatorias sobre los fitomedicamentos y se revisó la base legal y normativa que ampara la evaluación clínica en el país, así como artículos científicos relacionados con la temática. El periodo para realizar la búsqueda fue el comprendido entre los años 2000 al primer semestre del 2019.

Una vez revisados los 28 documentos, se seleccionó uno por cada Autoridad Reguladora de Medicamentos de referencia, tomando como criterio de priorización que este fuera de carácter regulatorio e incluyera los requisitos del registro sanitario de un medicamento de origen natural en dicho país. Se revisó, además, la *Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento*, así como artículos científicos tanto en versión impresa como digital relacionados con fitomedicamentos y la base legal y normativa nacional que ampara la evaluación clínica en el país. Se aplicó, además, una técnica de investigación cualitativa a través de la organización de un grupo nominal.

Las variables seleccionadas fueron *términos y definiciones sobre medicamentos naturales* (incluidos en la regulación de cada país), *listado oficial de plantas medicinales* (si la ARM tiene o no), *inclusión de productos naturales de uso tradicional* (si la ARM los considera en la regulación o no), *clasificación de los medicamentos naturales* para efecto del registro sanitario, *vigencia del registro*

sanitario, documentación necesaria para presentar un trámite de registro sanitario de productos naturales, información de calidad incluida en la regulación de cada ARM, información no clínica y clínica incluida en la regulación de cada ARM e información necesaria para la renovación del registro sanitario y modificaciones. Además, se tuvo en cuenta la información para la actualización de la regulación nacional a partir de lo identificado en la *Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento*, que no estuviera contemplado en la regulación. Este análisis concluyó con la propuesta de aspectos a validar para ser incluidos en la Regulación 28/2013.

Por último, se resumieron los criterios brindados por los expertos del grupo nominal integrado por un moderador, especialista que se empoderó de la técnica, con dominio de la actividad reguladora desarrollada en el CECMED sobre productos de uso humano de origen natural y con las habilidades necesarias para conducir y estimular la participación del grupo, con más de 5 años de permanencia en el CECMED, un relator, especialista de la sección de vigilancia poscomercialización, el cual anotó las respuestas y observó las reacciones de los participantes para que expresaran sus ideas y once participantes, especialistas del CECMED, expertos en MT, los cuales tenían grado científico y más de 5 años de trabajo en el CECMED, con dominio de la actividad que realizan y experiencia en productos naturales, así como en el área de regulaciones. A partir de la propuesta socializada y se añadieron nuevos criterios, fruto de los resultados de la discusión grupal.

Los resultados se presentaron mediante cuadros y figuras con el propósito de facilitar su mejor comprensión. La investigación tuvo en cuenta los principios éticos, y durante todo el proceso de investigación se cumplió con las consideraciones éticas establecidas. La información obtenida se aprobó por los especialistas en MT y no fue tergiversada.

RESULTADOS

Se revisó un total de 28 documentos regulatorios emitidos entre el 2004 y el primer semestre del 2019. Predominaron las disposiciones de Canadá (Health Canada) y México (COFEPRIS) con 5 documentos respectivamente (17,8 %). Le siguió en orden la EMA (4 disposiciones reguladoras (14,3 %); ANVISA (Brasil), INVIMA (Colombia) y la ANMAT (Argentina) contribuyeron con 3 documentos reguladores cada una (10,7 %). La FDA (Estados Unidos) y la AEMPS (España) tienen vigentes 2 disposiciones reguladoras relacionadas con productos naturales (7,1 %). Para el ISP de Chile solo se encontró una disposición reguladora.

De los documentos revisados se encontraron 11 regulaciones (39,3 %), 8 decretos (28,6 %), 3 guías (10,7 %) y 1 ley (3,6 %). Se hallaron, además, en los sitios revisados otros 5 documentos que resultaron ser listados oficiales, monografías y documentación de apoyo de la actividad reguladora.

En general, los países asumen una definición diferente para estos productos, aunque algunos concuerdan en términos determinados. En la región europea (EMA y la AEMPS de España) se emplea el término *medicamento a base de plantas*. Brasil (ANVISA) y Colombia (INVIMA) se inclinan por el uso de *medicamento o producto fitoterapéutico*. México (COFEPRIS), Argentina (ANMAT) y Chile (ISP) hablan de *medicamento herbolario o herbario*. Estados Unidos (FDA) prefiere el uso de *medicina alternativa y complementaria* y Canadá el término *producto de salud natural*. En Cuba se

usa el término *medicamento de origen natural de uso humano*. Resulta importante destacar que en ningún caso se utiliza el término *fitomedicamento*.

En cuanto a las características generales de la reglamentación para el registro de medicamentos naturales de uso humano a nivel internacional y nacional, existen puntos en común y diferencias entre las diferentes ARM y también con Cuba.

En todos los países con autoridades de referencia existe una lista oficial de plantas medicinales aceptadas. También hay coincidencia en la inclusión en la regulación del uso de plantas con una larga tradición (30 años de uso de forma tradicional por la población o que el producto lleve 15 años registrado en un país con eficacia probada).

En general, las ARM coincidieron con los periodos de vigencia de sus regulaciones sobre productos naturales (5 años) con excepción de Colombia (INVIMA) que tiene una vigencia de 10 años. Solo para Estados Unidos y Canadá (FDA y Health Canada, respectivamente), no está declarada la vigencia de los Registros Sanitarios para estos productos dentro de la regulación revisada. Con respecto a la documentación solicitada en el Registro Sanitario para este tipo de productos, la totalidad de las ARM solicita documentación administrativa y técnica; esta última con un alto peso en la información de calidad tanto de la materia prima como del producto terminado. En el caso del INVIMA (Colombia) resulta interesante que la documentación farmacéutica está desglosada en función de las modalidades de Registro Sanitario.

De manera general, las ARM subdividen los requerimientos de calidad con lo que debe cumplir el material de partida y los excipientes, así como los necesarios para el producto terminado. En cuanto al material de partida se requiere en la mayoría de las ARM el certificado de identificación del material vegetal, información sobre cosecha y poscosecha y recolección del material, método de cultivo, procedencia, nombre científico y común. Para la información no clínica y clínica, todos los países solicitan información sobre las características fitoquímicas del producto, información sobre los efectos preclínicos, farmacológicos, cinéticos y de seguridad (toxicología y estudios especiales de toxicidad como genotoxicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad).

Para la información clínica, los ensayos solicitados al producto para la inscripción también varían de un país a otro, así por ejemplo el CECMED de Cuba y Health Canada (Canadá) exigen los protocolos detallados de los ensayos clínicos, mientras ANVISA (Brasil), INVIMA (Colombia) y el ISP (Chile) aceptan publicaciones internacionales, provenientes de ARM consideradas como de alta vigilancia, publicación de los ensayos clínicos y monografías establecidas por la Comunidad Europea, entre otros.

La información clínica hace énfasis en el tipo de producto por el que se solicita el Registro Sanitario. En Cuba, para los medicamentos nuevos (Categoría A) se presentarán los resultados de los ensayos realizados (Fase I, II y III). Para la categoría B, la fase de ensayos que corresponda que avale la nueva forma farmacéutica, la vía de administración y el nuevo rango posológico propuesto. Siempre se seguirán los principales aspectos de los protocolos, métodos analíticos empleados, diseño de la investigación y cumplimiento de las buenas prácticas clínicas vigentes. Se incluirán en estos la farmacodinamia y la farmacocinética cuando se hayan realizado.

Los aspectos a validar para ser incluidos en la propuesta de actualización de la Regulación 28/2013 a partir de las regulaciones internacionales se muestran en la tabla.

Tabla - Aspectos a validar para ser incluidos en la propuesta de actualización de la Regulación 28/2013 a partir de las regulaciones internacionales

Regulación (índice, sección)	Aspectos a incluir
Generalidades	Nada a señalar
Definiciones	Nada a señalar
Información general	Nada a señalar
Documentación módulo 1 MN	Nada a señalar
Documentación módulo 2 MN	Nada a señalar
Documentación módulo 3 MN	Nada a señalar
Documentación módulo 4 MN	Evaluar la inclusión de evaluaciones económicas desde la ejecución de los ensayos clínicos
Documentación módulo 5 MN	Ampliar tipos de estudios de vigilancia poscomercialización (particularizar en los estudios de utilización y en las evaluaciones económicas) Incluir aspectos regulatorios en la promoción de estos productos debido a que en Cuba se dispensan sin receta médica
Documentación módulo 6 MN	Nada a señalar

Se analizó la información necesaria a incluir en la Regulación 28/2013 en relación con aspectos de la *Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento* y se encontraron aspectos de interés para su actualización.

En la información de calidad no se describe como requisito que la planta o el material de partida del medicamento hayan sido identificados en un registro herbario de referencia, por lo que debería solicitarse no solo para los productos clasificados como categoría A. En cuanto al proceso de investigación (no clínica y clínica), no se incluye dentro de los estudios clínicos los aspectos del protocolo particular para ensayo clínico de plantas ni se explicitan los diseños adaptativos dentro de los ensayos clínicos a presentar, además de que el promotor debe incluir el plan de farmacovigilancia en el expediente de solicitud del registro del fitomedicamento.

Por último, en la poscomercialización no están incluidos los tipos de estudios de vigilancia poscomercialización (sobre todo los estudios de uso y las evaluaciones económicas), que brindan información necesaria para la toma de decisiones.

En relación con las definiciones incluidas en la Guía metodológica, al ser esta más amplia, existen diferencias esperadas en cuanto a la regulación, por lo que no todas las diferencias

identificadas ameritarían estar en la actualización de la regulación. Ejemplo de estas definiciones son los términos Análisis costo-beneficio, Técnicas de identificación molecular de ADN, Vacío terapéutico, Variable dura, Variable subrogada; estas últimas representan terminología propia y aplicada a los ensayos clínicos, los cuales son una parte de la regulación de los requisitos para el Registro Sanitario.

Aspectos interesantes sobre los requisitos para la presentación del registro sanitario de productos de origen natural son los productos que no aplican para estar dentro de la regulación. En este documento se expresa que no serán aplicables a drogas vegetales o preparados vegetales, sustancias de origen animal y sustancias de origen mineral considerados como material de partida, medicamentos de origen natural elaborados localmente para cubrir necesidades regionales, medicamentos producidos con ingredientes farmacéuticos activos (IFAs), obtenidos por síntesis química o por aislamiento de fuentes naturales, productos biológicos, medicamentos homeopáticos, medicamentos elaborados en farmacias o centros dispensariales como preparaciones magistrales y preparaciones farmacéuticas para ensayos clínicos.

En resumen, los aspectos finales que constituyen la propuesta de actualización de la Regulación 28/2013 para ser validados por los expertos participantes en el grupo nominal a partir de la revisión de la guía cubana fueron los siguientes: Concepto de Fitomedicamentos y otras definiciones (Balance o relación beneficio-riesgo, Blancos terapéuticos, Buenas Prácticas Clínicas, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección, Consistencia Terapéutica, Estudios de vigilancia Posautorización y de seguridad, Evaluación económica, Plan de gestión de riesgos, Principios de las 3R, Producto medicinal a base de plantas, la definición de droga animal y mineral, Vigilancia poscomercialización. También se debe modificar la definición de Medicamento Clase I, Categoría A, incluir como requisito que la planta o el material de partida del medicamento haya sido identificado en un registro herbario de referencia, así como el número del herbario de referencia y el lugar específico de donde proviene la planta, el cumplimiento de las Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección, además del cumplimiento de la consistencia terapéutica lote a lote.

También se sometió a discusión el agregar para la calidad, los estudios farmacológicos o fitoquímicos y los elementos vinculados con la poscosecha. Además, agregar en materiales de partida para estandarización, el cumplimiento de las Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección. En evaluación de la calidad, añadir evaluación de la calidad farmacológica *in vivo* o *in vitro* dependiendo del caso y en especificaciones de calidad, no solo solicitar los índices de calidad farmacéutica, sino también la calidad farmacológica con estudio farmacológico o al menos fitoquímicos.

A partir de la realización del grupo nominal, se avalaron los elementos presentados con anterioridad y se añadieron nuevos. Entre los elementos nuevos se aportó la inclusión de cinco nuevos productos a los que no tendrá alcance la regulación; estos son un producto herbario para uso tradicional con experiencia documentada o uso establecido según la tradición, un producto proveniente de plantas pero cuyo principio activo ha sido aislado y purificado (paclitaxel) o químicamente modificado (estrógenos sintetizados de extracto de ñame), un producto proveniente de plantas al cual se le ha añadido un medicamento químico-farmacéutico o biotecnológico, un producto derivado de una especie botánica la que ha sido genéticamente modificada con el

propósito de crear una entidad molecular única y un producto obtenido de la fermentación de hongos, virus, bacterias u otros organismos microscópicos, si su objetivo fue crear una entidad molecular única (por ejemplo, antibióticos, aminoácidos o vitaminas).

En cuanto a las definiciones, aparecieron otras nuevas, importantes en el contexto actual. La primera fue *diversidad biológica o biodiversidad*. Esta es la variedad de formas de vida que se desarrollan en un ambiente natural. Esta variedad de formas de vida sobre la tierra involucra a todas las especies de plantas, animales, microorganismos y su material genético. Otro concepto es el de *angiosperma marina* (fanerógamas marinas) que son plantas, a diferencia de las algas, con tallo, hojas y frutos similares a las plantas terrestres adaptadas a la vida submarina y, por lo tanto, deben ser parte de la regulación. Por último, en las definiciones además de las ya aceptadas se propuso incorporar el Protocolo de Nagoya, el cual trata sobre el Acceso a los Recursos Genéticos y la Participación Justa y Equitativa en los Beneficios que se deriven de su utilización al Convenio sobre la Diversidad Biológica. El Protocolo impulsa notablemente el tercer objetivo del Convenio, ya que proporciona una base sólida para una mayor certeza y transparencia jurídicas tanto para los proveedores como para los usuarios de recursos genéticos.

Otro elemento a incorporar en la información administrativa y legal fue solicitar para los productos naturales de producción nacional copia de la Licencia Ambiental otorgada por la Oficina de Regulación y Seguridad Ambiental (ORSA) de Cuba para la obtención de plantas de origen marino, el periodo de vigencia de esta y a quién se le otorga si al Titular del producto, al Fabricante(s) de la sustancia activa, o al Fabricante(s) del producto terminado.

DISCUSIÓN

Cuba actúa para desarrollar un enfoque integrado e integral de la atención de salud, que facilite a los profesionales sanitarios y usuarios de los servicios de salud el acceso a la medicina natural y tradicional de manera segura, asequible y efectiva. A nivel nacional se emplean las modalidades de la medicina natural que tienen validación científica y tradicional y se encuentra regulada la incorporación de estos productos al Cuadro Básico de Medicamentos.⁽¹³⁾

En general, las ARM coinciden en que estos productos, independientemente del término con que se definan deben ser considerados medicamentos, es decir, son productos que se emplean en el diagnóstico, tratamiento, mitigación o prevención de una enfermedad, trastorno o estado físico anormal o sus síntomas en humanos, para restaurar, modificar o corregir funciones orgánicas, de una manera que mantenga o promueva la salud y cuya composición debe ser a base de hierbas, sustancias vegetales o combinaciones de estas.^(14,15,16,17)

Sin embargo, el término fitomedicamento es más abarcador y completo. Este concepto añade tres nuevos elementos: el origen de los vegetales puede ser terrestre o acuático; su uso clínico debe estar avalado por estudios científicos; y para su utilización debe estar registrado por una ARM. En otras agencias reguladoras como la FDA de los Estados Unidos, estos productos se tratan como medicamentos, suplementos dietéticos, alimentos e incluso cosméticos en función del uso previsto.⁽¹⁸⁾

Las ARM por lo general dividen estos productos en *medicamentos de origen natural nuevo* y *medicamentos de origen natural conocido*. De acuerdo con esta clasificación, se solicitan los documentos para el registro. En Cuba explícitamente se clasifica en *nuevo* o *conocido* y de forma

similar lo hacen ANMAT de Argentina, ANVISA de Brasil e INVIMA de Colombia (*medicamento herbario y medicamento de uso tradicional*).^(19,20,21)

En el caso de INVIMA en Colombia se observa una diferencia que consiste en que el registro se condiciona en modalidades no dependientes del tipo de producto y uso, sino desde el punto de vista de la acción comercial (fabricar y vender, importar y vender, importar, acondicionar y vender). Una aproximación similar la tiene Health Canada, de Canadá.⁽¹⁶⁾

La EMA en Europa también tiene modalidades diferentes de registro: procedimiento centralizado, descentralizado y de reconocimiento mutuo. El procedimiento centralizado permite comercializar un medicamento basándose en una única evaluación europea y una autorización de comercialización que es válida en toda la Unión Europea. Las empresas farmacéuticas presentan una única solicitud de autorización a la EMA. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) o el Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) de la Agencia realizan después una evaluación científica de la solicitud y formulan una recomendación a la Comisión Europea sobre si se puede conceder o no una autorización de comercialización.⁽¹⁴⁾

La AEMPS en España clasifica desde el punto de vista de la prescripción (bajo receta médica o no) y la FDA de los Estados Unidos y el ISP de Chile orientan la clasificación más bien a la naturaleza del producto.^(15,18) Se puede evidenciar que cada ARM dispone los requisitos para el Registro Sanitario atendiendo a criterios diferentes. Esto podría explicarse por la organización de su sistema de salud, por el tipo de servicio sanitario que provee, por el uso, ya sea tradicional o no, en relación con la cultura de los prescriptores y de la población.

Las solicitudes de registro sanitario de un medicamento de origen natural considerado como nuevo deben ir acompañadas de la documentación con los resultados de los ensayos fisicoquímicos, biológicos y microbiológicos, así como los resultados de los estudios farmacológicos y toxicológicos y de los estudios clínicos que se hayan realizado sobre el producto para demostrar su calidad, seguridad y eficacia. Esto incluye los medicamentos de origen natural cuya solicitud de registro se presente por primera vez o los registrados que lleven en el mercado un tiempo menor de 5 años. En cambio, no será necesario que los productos naturales con más de 5 años en el mercado, que no se consideran nuevos, presenten sus propios resultados de los estudios no clínicos ni de los ensayos clínicos, si se demuestra mediante referencias detalladas a la literatura científica publicada, que el componente o los componentes del medicamento tienen un uso farmacológico experimentado de reconocida eficacia (uso bien establecido) y un nivel aceptable de seguridad.

Para los medicamentos con larga tradición, el uso popular extendido permite reducir la necesidad de ensayos clínicos, en la medida en que la eficacia del medicamento se puede deducir de su utilización y experiencia. Los estudios no clínicos pudieran no ser necesarios cuando el medicamento demuestre su seguridad en condiciones específicas de uso a partir de la información sobre su empleo tradicional. Sin embargo, una larga tradición de uso no excluye la preocupación sobre la seguridad del producto, y por ello la autoridad sanitaria podrá solicitar elementos para evaluar la seguridad (riesgo-beneficio).

En relación con el producto terminado, se exige el desarrollo farmacéutico, la combinación con compuestos químicos, la cuantificación del material vegetal en el producto, parte de la planta utilizada, fórmula cuali- cuantitativa, la identificación del principio activo, los pasos del proceso

de producción, el control y las especificaciones de calidad, los métodos o las técnicas de análisis y su validación, el material de referencia empleado en los análisis, la comprobación de especificaciones de calidad y certificados, así como los certificados de análisis de los lotes sometidos a estabilidad y la documentación de estudios de farmacología clínica.

En cuanto al material de partida y los excipientes, las ARM internacionales no solicitan información de estabilidad. Esto también ocurre con el producto terminado. Sin embargo, sí se solicita para el producto terminado información bibliográfica de referencia en el país.

Es importante destacar la necesidad de incluir en la actualización de la regulación cubana el cumplimiento de las Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección (BPAR), elemento que cobra sustancial importancia, ya que las plantas como organismos vivos tienen un sistema metabólico, que es el que garantiza la concentración de los metabolitos responsables del efecto farmacológico y que si no se estandariza para cada planta las exigencias de las BPAR, no puede plantearse que haya una concentración estable de la sustancia(s) natural(es) complejas, en el cultivo y en el proceso de cosecha.

Aunque los ensayos clínicos son realizados por fases, en determinados estudios no se deslinda una fase de otra y pueden solaparse (Fase I-II, Fase II-III). No se realizará determinada fase cuando su omisión no implique una pérdida de la información imprescindible para evaluar la seguridad y eficacia del producto, y se exigirá cuando sea necesaria para determinar aspectos referentes a la seguridad del uso del medicamento.

Tampoco es obligatorio presentar los resultados de estudios clínicos en el caso de los medicamentos de uso bien establecido (Categoría C1) que sean similares a medicamentos autorizados a su comercialización o los medicamentos cuyos componentes tienen un uso médico claramente establecido y presentan una eficacia reconocida. En este caso, la información deberá estar respaldada por bibliografía científica. Se aceptarán estudios clínicos (estudios de metaanálisis, estudios de cohortes, reportes de caso, ensayos controlados aleatorizados) y publicaciones.

Para los medicamentos de uso tradicional ampliamente reconocido y con un uso bien establecido (Categoría C2) representado por la experiencia acumulada de muchos practicantes sobre un largo periodo, con una preparación eficaz, dosis, método de uso e indicaciones, se deberá presentar información bibliográfica general sobre el uso del medicamento e información etnomédica y sobre otros usos médicos respaldados por la larga tradición de uso y práctica de varios practicantes. Debe incluirse todos los resultados tanto favorables como no favorables del producto. Es de suma importancia para los productos naturales contar con evidencia documentada de su seguridad y eficacia; de ahí que la regulación cubana incorpore los niveles de evidencia aceptados para la evaluación de la documentación presentada.

El tópico más debatido fue el de la inclusión de las evaluaciones económicas desde la ejecución de los ensayos clínicos. Dos expertos coincidieron en que este tema a nivel nacional está poco desarrollado y no se cuenta en el país con una regulación específica de ensayos clínicos para productos naturales, por lo que, si se decide la inclusión de este aspecto, no debería ser un requisito obligatorio. Las evaluaciones económicas podrían sugerirse mejor en la etapa poscomercialización. Otro experto expresó preocupación con la identificación correcta de las plantas, ya que una misma planta no solo difiere en nombres comunes de provincia a provincia, sino que puede variar con respecto a la especie y en realidad ya no es el mismo vegetal. Por ello, debe

exigirse el número de registro en un herbario de referencia en el país. Debido a esto también se debe contar con los diferentes registros herbarios de referencia existentes en el país.

Una opinión muy interesante fue la competencia de organismos rectores de diferentes ámbitos que involucra a los productos herbáceos, por lo que se debe exigir el cumplimiento de las Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección, ya que, a diferencia de los medicamentos sintéticos, los productos naturales son dispensados de forma liberada. Entonces es importante regular cómo sería el manejo de la trazabilidad, en cuanto a la obtención de la planta, los estudios a realizar, la información a documentar en la poscomercialización. En cuanto a su promoción, existe una baja percepción del riesgo en relación con estos productos.

En materia de seguridad, la regulación debe estar enfocada a la situación actual del país, y se debe priorizar los diseños de estudios posautorización, de corte descriptivo, de utilización del fitomedicamento, ya que esta es una vía más certera de conocer lo que ocurre con este en la práctica clínica habitual.

A partir de la discusión de expertos y de suscitarse nuevos elementos para la actualización de la regulación resultó interesante la idea de que para este tipo de productos la regulación en el país resulta estricta. Por lo tanto, los fabricantes optan por presentar el registro de productos a base de plantas como suplementos, aunque algunos de ellos tienen un uso tradicional bien establecido. Ante este planteamiento el consenso fue que debería haber flexibilidad en el alcance al cumplir los requisitos de la regulación y que exista interacción con otros organismos, como el Ministerio de la Agricultura y el Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología, para que el titular que presente el registro de estos productos traiga evidencias de la eficacia y seguridad de dicho producto.^(22,23)

En tanto, en la Unión Europea, la regulación vigente hace explícito que, al considerar las características específicas de estos medicamentos, especialmente su larga tradición, conviene contemplar un procedimiento especial de registro simplificado para determinados medicamentos tradicionales. La larga tradición del medicamento permite reducir la necesidad de ensayos clínicos, en la medida en que la eficacia del medicamento se puede deducir de su uso y experiencia de larga tradición. No obstante, incluso una larga tradición no excluye que pueda haber preocupación sobre la seguridad del producto, y por ello las autoridades competentes deben poder solicitar toda la información necesaria para evaluar la seguridad. En materia de seguridad, la regulación debe estar enfocada a la situación actual del país, y se debe priorizar los diseños de estudios posautorización, de corte descriptivo, de utilización del fitomedicamento, ya que esta es una vía más certera para conocer lo que ocurre en la práctica clínica habitual.

En el grupo hubo una opinión que consistió en que la regulación vigente del Registro Sanitario para productos naturales debería articularse con otras regulaciones específicas de ensayos clínicos y vigilancia poscomercialización ya publicadas, con el fin de alinear las exigencias regulatorias. Además, los expertos consideraron que en la circulación externa de la regulación actualizada se debe incluir a todos los organismos vinculados con la obtención de este tipo de medicamentos con el fin de recoger sus criterios y enriquecer la propuesta, antes de proceder a su aprobación definitiva.

En general los expertos validaron todos los aspectos identificados en la revisión de la literatura internacional y nacional e hicieron nuevas recomendaciones para la actualización de la Regulación 28/2013. El reconocimiento de *la Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento* como documento técnico a seguir por parte del grupo de expertos de medicina tradicional de la Autoridad Reguladora Nacional fue un elemento importante alcanzado en la presente investigación.^(5,11)

CONCLUSIONES

Se describieron elementos regulatorios para el registro sanitario de productos naturales en las autoridades reguladoras de referencia, los cuales mostraron la diversidad de criterios en cuanto a la clasificación de este tipo de medicamentos y los requisitos solicitados en los trámites de registro sanitario. Se identificaron elementos importantes desde el punto de vista de la información de calidad, información no clínica y clínica, así como aspectos de la seguridad contenidos en la *Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento*, necesarios para la actualización de la Regulación 28/2013. La totalidad de los aspectos presentados para la actualización de la Regulación 28/2013 fueron validados por los expertos y enriquecidos con nuevos aspectos con el fin de obtener una regulación de requisitos para el registro sanitario de productos naturales adecuada al contexto nacional actual.

Se recomienda entregar a la Autoridad Reguladora Nacional toda la información recopilada y propuesta como posibles elementos regulatorios para que si así lo considera se tenga presente en el proceso de actualización de la Regulación 28/2013, así como presentar y publicar los resultados de la presente investigación en eventos científicos como el Fórum de Ciencia y Técnica y el *Anuario Científico del CECMED*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- García Salman JD. Consideraciones sobre la Medicina Natural y Tradicional, el método científico y el sistema de salud cubano. *Rev Cubana Salud Pública*. 2013 Sep [Acceso 04/05/2018];39(3):540-55. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662013000300010
- Pascual Casamayor D, Pérez Campos YE, Morales Guerrero I, Castellanos Coloma I, González Heredia E. Algunas consideraciones sobre el surgimiento y la evolución de la Medicina Natural y Tradicional. *MEDISAN*. 2014 Oct [Acceso 24/05/2019];18(10):1467-74. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v18n10/san191810.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. Situación reglamentaria de los medicamentos herbarios. Una reseña mundial. OMS/TRM/98.1, Ginebra: OMS; 2000. [Acceso 06/07/2019] 61 p. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TRM_98.1_spa.pdf
- Remírez Figueredo D. Reglamentación de productos herbarios en Cuba. *Rev Cubana Med Nat Trad*. 2016 [Acceso 24/05/2019];1(1). Disponible en: <http://www.revmt.sld.cu/index.php/rmnt/article/view/22/38>
- Colectivo de autores. *Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento*. La Habana: Ecimed; 2017. p. 116.
- Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: sistema de notificación para el público en general. Ginebra: OMS; 2012. [Acceso 11/06/2019] p. 44. Disponible en: apps.who.int/medicinedocs/documents/s21836es/s21836es.pdf

- Organización Mundial de la Salud. Seguridad del paciente. Ginebra: OMS 2019 [Acceso 11/05/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/patientsafety/es/>
- López Puig P, García Milián AJ, Alonso Carbonell L, Perdomo J, Segredo Pérez A. Integración de la Medicina Natural y Tradicional cubana en el sistema de salud. *Rev Cubana Salud Pública*. 2019 [Acceso 11/05/2019];45(2). Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/1168/1240>
- Organización Mundial de la Salud. Essential medicines and health products. Ginebra: OMS; 2019. [Acceso 11/11/2018]. Disponible en: https://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/plan_de_desarrollo_es_trategico_cecmec_2015-2019.pdf
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Plan de Desarrollo Estratégico del CECMED, 2019. Innovación, competitividad y sostenibilidad. La Habana: CECMED; 2019. [Acceso 11/01/2019]. p. 34. Disponible en: https://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/plan_de_desarrollo_es_trategico_cecmec_2015-2019.pdf
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de Origen Natural de uso Humano. Regulación 28/2013. La Habana; CECMED; 2013. [Acceso 11/06/2019] p. 49. Disponible en: https://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_M%2028-13.pdf. Control-estatal-medicamentos-equipos-dispositivos-medicos&Itemid=0
- Monier B, Orduño A. La medicina tradicional y natural y los ensayos clínicos: un reto de las ciencias médicas en el siglo XXI. *MEDISAN*. 2016 [Acceso 06/06/2018];20(4):578-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029
- Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas; Cuba. Cuadro Básico de Medicamentos. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2018. p. 38. [Acceso 16/08/2019]. Disponible en: https://instituciones.sld.cu/pdvedado/files/2018/06/cuadro_basico_medicamentos_2018.pdf
- Comisión Europea. Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*. 2004 [aprox 3 p] [Acceso 16/08/2019];136:85-90. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2004/136/L00085-00090.pdf>
- Comisión Europea. Real Decreto 1345/2007. Autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Diario Oficial de la Unión Europea*. 2007 [Acceso 07/08/2019];267:652-98. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2007/10/11/1345>
- Health Canada. About Natural Health Product regulation in Canada. Health Canada; c 2016 [Acceso 30/07/2019];[aprox. 14 p]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/regulation.html>
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (MX). Registro Sanitario de medicamentos herbolarios de fabricación nacional. México DF: COFEPRIS; c 2018 [Acceso 04/06/2019]. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx>
- Food and Drug Administration (US). Guidance for Industry on. Complementary and Alternative. Medicine Products and their Regulation by the Food and Drug Administration. EEUU: FDA; 2006. [Acceso 16/06/2019] p. 17. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/76323/download>
- Marco Regulatorio de Medicamentos Fitoterápicos en Brasil. Nota informativa. XXXII Reunión Ordinaria del SGT N.º 11 "Salud" Mercosur. Buenos Aires: ANMAT; 2010. [Acceso 03/06/2019]. Disponible en:

http://www.anmat.gov.ar/webanmat/mercosur/pdf_files/01ag_coprosal/AGREGADO_VII_Marco_Regulatorio_Fitoterapicos_Brasil.pdf

20. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (BR). Registro de medicamentos fitoterápicos y de productos tradicionales. RDC No 26/2014. Brasil: ANVISA; 2014. [Acceso 03/06/2019]. p. 34. Disponible en: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf
21. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (CO). Medicamentos homeopáticos, fitoterapéuticos y suplementos dietarios. Colombia: INVIMA; c 2018. [Acceso 04/06/2019]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/>
22. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Reglamento para la selección y manejo de expertos externos en el CECMED. Regulación 134-2008. La Habana: CECMED; 2008 [Acceso 07/08/2018]. p. 20. Disponible en: https://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res_CECMED-134-08.pdf
23. González MC. Comité de Expertos de Medicina Tradicional de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba. Rev Cubana Plant Med. 2013 [Acceso 18/06/2019];18(3):343-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962013000300002&ln

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Maylen Alvarez Delgado <https://orcid.org/0000-0003-1825-9072>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Participó en el análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Giset Jiménez López <https://orcid.org/0000-0001-9103-7172>: Recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Participó en el análisis e interpretación de los datos y en la redacción del borrador del artículo. Revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Alberto Inocente Hernández Rodríguez <https://orcid.org/0000-0002-9137-6841>: Recogida de datos, su análisis e interpretación. Recopilación y confección de las referencias bibliográficas. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ética y uso racional de medicamentos

Ethics and rational use of medicines

Adriana Mederos Gómez^{1*}

Resumen

El medicamento es una herramienta imprescindible para el trabajo médico; pero cuando se emplea de forma inapropiada, se convierte en una amenaza para la salud individual y colectiva. El uso inadecuado de los fármacos tiene significativas consecuencias sociales, económicas y sobre la salud de las personas. El propósito de este estudio es reflexionar acerca del uso racional de los medicamentos desde el punto de vista ético, teniendo en cuenta la importancia y los beneficios de la prescripción y promoción de estos. Se realizó una revisión bibliográfica en Pubmed, y se utilizó como criterio de búsqueda los términos *ética* y *medicamentos*. El periodo para la revisión fue a partir del año 2000. El uso racional de medicamentos significa que las personas reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un periodo adecuado y al menor costo posible para ellas y para la comunidad; por lo que debe interpretarse como la forma efectiva de aprovechar las bondades de los medicamentos disponibles. Una prescripción y distribución ética de medicamentos involucra a los productores, prescriptores, dispensadores, y a la población que es, al final, la que decide el consumo de medicamentos. Los actos de prescripción y promoción de medicamentos se deben realizar cumpliendo los criterios éticos establecidos.

Abstract

Medicine is an essential tool for medical work; but when used inappropriately, it becomes a threat to individual and collective health. The inappropriate use of drugs has significant social, economic and health consequences for people. The purpose of this study is to reflect on the rational use of drugs from the ethical point of view, taking into account the importance and benefits of prescription and promotion of drugs. The rational use of drugs means that people receive the appropriate medication for their clinical needs, in the doses corresponding to their individual requirements,

Palabras clave

ética; medicamentos; uso racional; prescripción; promoción

Keywords

ethics; medicines; rational use; prescription; promotion.

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)

*Autor para la correspondencia: adrianamg@cecmec.cu

for an adequate period and at the lowest possible cost for themselves and the community; so it should be interpreted as the effective way to take advantage of the benefits of the available drugs. An ethical prescription and distribution of medicines involves the producers, prescribers, dispensers, and the population that is, in the end, the one that decides the consumption of medicines. The acts of prescription and promotion of drugs must be carried out in compliance with the established ethical criteria.

Recibido: 27/02/2020
Aceptado: 30/03/2020

INTRODUCCIÓN

La medicina actual es cada vez más compleja, pues al gran desarrollo tecnológico en los aspectos diagnósticos y terapéuticos, se une el incremento progresivo de los costos, y pacientes cada vez más informados y conscientes de sus derechos. En el ámbito de la terapéutica se ha producido un inmenso avance de la investigación farmacológica y la industria farmacéutica. El medicamento es una herramienta imprescindible para el trabajo médico y es ampliamente utilizado.

En las últimas décadas la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propiciado una lista de 400 *medicamentos esenciales*, de acuerdo con su importancia para la salud pública, eficacia, seguridad y relación costo-beneficio. También ha promovido la iniciativa del *uso racional de los medicamentos* definida como "...la prescripción del medicamento más adecuado, la disponibilidad oportuna del mismo, un precio asequible, su dispensación en condiciones debidas y su utilización por el paciente en los intervalos y tiempo prescrito".⁽¹⁾

La promoción racional de medicamentos ha sido también objeto de reflexión por parte de médicos, farmacéuticos, trabajadores de la salud, políticos, empresarios y hasta la propia población, y es que hacer un uso racional de los medicamentos constituye un reto, hoy día, no solo para los productores, prescriptores y dispensadores, sino también para la población que es, al final, la que decide el consumo de medicamentos.⁽²⁾ El uso inadecuado de los fármacos tiene significativas consecuencias sociales, económicas y sobre la salud de las personas.

El propósito de este estudio es reflexionar acerca del uso racional de los medicamentos desde el punto de vista ético, teniendo en cuenta la importancia y los beneficios de la prescripción y promoción de los medicamentos.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica avanzada 3 de abril de 2019 en las bases de datos PubMed, con los descriptores en español: *ética, medicamentos uso racional, prescripción y promoción*. El periodo utilizado para la revisión fue a partir del año 2000. Inicialmente se revisaron 111 artículos. La base de datos quedó conformada por 64 artículos: 36 artículos de revistas académicas, 3 libros y 25 sitios web. De estos, 18 de los últimos 5 años. Se empleó como gestor bibliográfico Zotero, en la versión 5.0.94.

DESARROLLO

Hipócrates y la medicina científica

La mitología griega afirma que fue el centauro Quirón quién enseñó a los hombres el arte de curar males. Quirón tuvo por discípulo a Esculapio, que fue divinizado y llamado médico y salvador, cuyo símbolo fue la serpiente. Los antiguos griegos le dedicaron templos, ritos y cultos. Los enfermos eran llevados a los templos y "curados" a través de prácticas y ritos mágico-religiosos ejercidos por los sacerdotes de Esculapio. Con el tiempo, al lado de los sacerdotes comenzaron a aparecer médicos "legos", que se distinguían de los primeros por su preparación específica. Para ello, al lado de los templos de *Esculapio* surgieron escuelas a donde iban los enfermos y donde era posible ver un mayor número y variedad de casos patológicos.

Las más famosas escuelas médicas de la antigüedad surgieron en Crotona, Cirene, Rodas, Cnido y Cos, y fue sobre todo en esta última que la medicina se elevó a su más alto nivel por el mérito de *Hipócrates*, quien, conociendo los resultados de las experiencias de las anteriores generaciones de médicos, comenzó a darle a la medicina la estatura de ciencia, o sea, de conocimiento perseguido con un método preciso.⁽³⁾

Es evidente que la ciencia médica no nació de la práctica de los "asclepiades" (sacerdotes curadores), sino de las experiencias y las pesquisas de los médicos de estas escuelas anexas a los templos, los cuales poco a poco se fueron distanciando de los sacerdotes, hasta romper definitivamente los lazos con ellos, a la vez que definieron conceptualmente su propia identidad.⁽³⁾

La mentalidad científica creada por los primeros filósofos griegos permitió que la medicina comenzara a constituirse como ciencia. Sin el esfuerzo de pesquisa de los más antiguos filósofos naturalistas jónicos de descubrir una explicación natural para cada fenómeno, sin sus tentativas de vincular cada efecto a una causa, de revelar en la cadena de causas y efectos un orden universal y necesario, y sin la firme confianza de que se puede penetrar en todos los secretos del universo a través de la observación objetiva de las cosas, y por fuerza, del conocimiento racional, la medicina no se hubiera tornado ciencia.⁽³⁾

Hipócrates, el más insigne de todos los antiguos médicos griegos, fue la figura más destacada en los primeros pasos de la Medicina en el campo de la ciencia.⁽³⁾

Historia de un conflicto ético

La tradición médica basada en el hipocratismo ha sido paternalista. Antiguamente la consigna era: "Todo para el paciente, pero sin el paciente". El enfermo era tutelado por el médico, que tomaba las decisiones en exclusiva y asumía todo el protagonismo en el tratamiento, incluidos los errores. La historia de la farmacia está plagada de enfermos que han sido perjudicados por sus médicos y farmacéuticos sin que a estos se les haya exigido responsabilidad alguna. El médico tomaba las decisiones que juzgaba convenientes para un enfermo que carecía de autonomía y derechos. Primaba el criterio de beneficencia, que era ejercido por el médico como experto. El paciente era considerado un menor de edad, alguien que carece de criterio y que debe ser tutelado.⁽⁴⁾

Los horrores de la Segunda Guerra Mundial y los abusos cometidos sobre los enfermos —a los que se utilizó como cobayas— favorecieron el cambio de perspectiva. Era preciso tomar medidas

para que el horror no volviera a repetirse. En Nuremberg (1946, 1948), Helsinki (1964), Tokio (1975) y Venecia (1983), se aprobaron códigos para proteger a los individuos de los posibles abusos en la experimentación con humanos, consagrando el principio del *consentimiento voluntario*. El paciente pasa a ser mayor de edad y se le concede capacidad legal para dar su consentimiento a los tratamientos que se le aplican.⁽⁴⁾

La difusión de los criterios bioéticos vinculados al respeto de los derechos humanos aplicados a la situación de los pacientes ha producido un cambio trascendental: de una sanidad detentada por expertos y profesionales, se ha pasado a una sanidad en la que los pacientes, previamente informados, toman sus propias decisiones. La idea clave es el consentimiento del enfermo, que no puede ser obligado a seguir un tratamiento contra su voluntad. El protagonismo ha pasado del profesional, del experto, al individuo que sufre, el paciente, en una revolución copernicana propiciada por la bioética. El individuo y su derecho a la dignidad y a la autonomía son la piedra angular de los criterios que han de regir la asistencia sanitaria.⁽⁴⁾

La idea de que el enfermo es un individuo dotado de derechos que deben ser respetados por los profesionales sanitarios es reciente, y se vincula al desarrollo y la aceptación de los valores relacionados con la protección y el fomento de los derechos del ser humano (Declaración Universal de los Derechos del Hombre, 1948). Ante el enfermo, los médicos antiguos se planteaban la fidelidad a la doctrina, la obtención de prestigio personal y de beneficios económicos, pero no concedían atención a los derechos de sus pacientes.⁽⁴⁾

La existencia de códigos deontológicos como el hipocrático no oculta la indefensión que padecían los enfermos ni las reticencias de estos a ser atendidos por los profesionales. Los códigos deontológicos tradicionales están enfocados desde el punto de vista del médico y de sus obligaciones morales y corporativas; no contemplan los derechos del paciente e incluso los textos hipocráticos (basados en el criterio de evitar al paciente el daño innecesario) establecen la necesidad de que el médico reitere el tratamiento canónico cuando el paciente no mejora, con lo que anteponen los intereses de la clase médica a los de los enfermos.⁽⁴⁾

Ética

La ética o filosofía moral es la rama de la filosofía que estudia la conducta humana, lo correcto y lo incorrecto, lo bueno y lo malo, la moral, el buen vivir, la virtud, la felicidad y el deber. La ética contemporánea se suele dividir en tres ramas o niveles: la *metaética* estudia el origen, la naturaleza y el significado de los conceptos éticos; la ética normativa busca normas o estándares para regular la conducta humana; y la ética aplicada examina controversias éticas específicas.

Ética y moral son conceptos muy relacionados que a veces se usan como sinónimos, pero tradicionalmente se diferencian en que la ética es la disciplina académica que estudia la moral. El estudio de la ética se remonta a los orígenes mismos de la filosofía en la Antigua Grecia, y su desarrollo histórico ha sido amplio y variado. A lo largo de la historia ha habido diversas maneras de entender la ética y distintas propuestas morales orientadoras de la vida humana.⁽⁵⁾

Ética médica

La medicina es una praxis tan antigua como la humanidad, que en el transcurso del tiempo se ha basado en diversas clases de “saberes” y conocimientos que aún coexisten —entre ellos el científico-técnico—, y que en general ha tenido como objetivos aliviar el dolor, curar las

heridas, y también prevenir y diagnosticar enfermedades, así como proporcionar tratamiento y rehabilitación a los enfermos. Por el carácter intersubjetivo de la relación médico-paciente, en función de los fines específicos de la medicina, los médicos identificaron en su quehacer una dimensión moral. La praxis médica fue quizá una de las primeras actividades humanas en donde se contempló la necesidad de establecer preceptos morales por el propio gremio, en lo referente a ciertas nociones acerca de las implicaciones “buenas” y “malas” de una acción médica. Desde entonces las diferentes normas establecidas se han sustentado en la ideología o cosmovisión propia del momento histórico y del contexto sociocultural en el que han vivido los médicos que las han ideado.⁽⁶⁾

La ética en salud constituye un campo de conocimiento y práctica de límites aún insuficientemente definidos, que tiene como antecedente a la ética médica. Entre los profesionales de la salud, la ética ha sido tradicionalmente asumida como un conjunto de exigencias institucionales hacia su conducta profesional, las cuales se manifiestan en la práctica como normas de comportamiento que gozan del reconocimiento generalizado de la comunidad profesional de que se trate. Las desviaciones son constantemente corregidas por esta, apelando, en oportunidades, al enjuiciamiento y sanción públicos de los infractores, con frecuencia, en respuesta a demandas de usuarios de los servicios, cuyos intereses han sido lesionados. Esto explica que la ética, resumida en códigos, haya sido adoptada en el sector salud, más como una cuestión práctica que como una reflexión sistemática sobre la práctica real. En otras palabras, ha sido mayor la preocupación por establecer los límites de la buena praxis, que por la generación de evidencia científica orientada a su perfeccionamiento. Con ello, la ética ha sido mutilada en sus funciones esenciales: describir y analizar el cada vez más complejo entramado de las relaciones humanas en la esfera de la salud y, sobre esta base, prescribir, es decir, proyectarse en relación con las normas, conductas y valores vigentes, con propósitos educativos. El practicismo extremo ha conducido, de modo aparentemente paradójico, a la insuficiente atención a las cambiantes necesidades engendradas por la actividad humana en esta esfera.⁽⁶⁾

En las últimas décadas, y como consecuencia de la confluencia de diversos factores, se ha venido produciendo un redimensionamiento del campo de la ética en salud y, en consecuencia, cambios en la actitud de los profesionales del sector hacia esta. La consideración pragmática, practicante, que negaba espacios a la ética como materia de enseñanza, de investigación científica y de reflexión cotidiana, ha comenzado a ser superada. La creencia de que para comportarse de modo ético bastaba con ser bueno en los planos científico-técnico y personal ha ido quedando atrás. La ética en salud se va transformando paulatinamente en una cuestión de auténtica relevancia práctica, muy vinculada al mejoramiento de la calidad de los servicios, a la oferta de servicios de excelencia. Sin embargo, el campo de la ética en salud se ha tornado en extremo complejo, plagado de propuestas disímiles, e incluso divergentes, que responden a la diversidad de los contextos socioculturales y sistemas de salud en que son engendradas.^(7,8)

Los cuatro principios bioéticos —autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia— están vigentes hasta nuestros días. El respeto a la autonomía se refiere a que el paciente actúa con conocimiento, intencionadamente, sin influencias externas, la no maleficencia se refiere al hecho de no hacer o provocar daño intencionadamente al enfermo, la beneficencia supone la obligación moral de actuar en beneficio de los otros y, por último, la justicia se refiere a que las personas tienen derechos iguales, es decir, deben ser tratadas con igualdad. También este principio aplica

a la distribución equitativa de los derechos y las responsabilidades o cargas en la sociedad, tomando allí el nombre de justicia distributiva.^(9,10)

Ética de la prescripción

La prescripción médica es un acto científico, ético y legal. Mediante esta acción un profesional médico utilizará un producto biológico, químico o natural que modificará las funciones bioquímicas y biológicas del organismo de una persona con el objetivo de alcanzar un resultado terapéutico. Este acto implica simultáneamente someter a esa persona a un riesgo que no tenía con anterioridad y que puede llegar a ser invalidante o mortal.⁽¹¹⁾ La prescripción de medicamentos es un acto médico complejo, atravesado por diversas circunstancias y distintos intereses: la ilusión social y el creciente afán de consumo, el impacto en los costos sanitarios, el interés de la farmacindustria y la integridad profesional, entre otros.^(1,12)

La responsabilidad asociada al acto de la prescripción es un evento de reciente data, ya que en la antigüedad el médico elaboraba, prescribía y dispensaba los medicamentos; en estos tiempos la producción, distribución y suministro se realizan a través de la farmacindustria, droguerías y del profesional farmacéutico, respectivamente.⁽¹²⁾

La gran cantidad de fármacos disponibles aumenta la complejidad del acto de la prescripción, en donde confluyen múltiples variables técnico-científicas y deberes ético-legales de alta envergadura; así todo, debe reconocerse que se trata de una práctica descuidada, en donde en gran cantidad de ocasiones se producen daños que afectan la vida, integridad y salud de los pacientes.

Los errores de prescripción afectan sensiblemente la integridad y responsabilidad profesional. Cada vez se observa una mayor prevalencia en los repertorios jurídicos de sentencias condenatorias a profesionales por daños asociados a prescripciones negligentes, imperitas o imprudentes.⁽¹²⁾

En las guías de la OMS se destaca que una prescripción es una instrucción realizada por el prescriptor a un dispensador y que la condición más importante para la prescripción es la claridad y legibilidad, pues se debe indicar con precisión qué es lo que se debe suministrar.⁽¹²⁾

El médico prescriptor tiene el deber de mantenerse actualizado técnica, científica y permanentemente sobre las distintas especialidades medicinales; si bien no tiene por qué conocer todo el contenido de la farmacopea, debe estar al tanto del estado actual de la ciencia en relación con los medicamentos que indica dentro del ámbito propio de su especialidad.⁽¹²⁾

El concepto de *recetabilidad* de un medicamento resulta inherente a la responsabilidad del prescriptor, quien, además de la debida valoración en términos de eficacia, deberá realizar una ponderación adecuada considerando la efectividad y eficiencia en la elección de la alternativa medicamentosa. El tamiz del proceso de recetabilidad debe atravesar los tres pasos en forma sucesiva y continua: primero acreditar seguridad y eficacia, luego efectividad y recién al final consideraciones de eficiencia; nunca en forma alternada o inversa. Asimismo, el prescriptor realizará consideraciones sobre el impacto del costo luego de tener claro el perfil de seguridad, eficacia y calidad del medicamento.⁽¹²⁾

La prescripción de especialidades medicinales es un acto médico, es decir, solo puede ser ejecutado por profesionales médicos habilitados por la ley mediante el título universitario y la

debida matriculación. El médico no puede aducir el error o la ignorancia como eximente de responsabilidad, ya que sobre él pesa el pleno conocimiento de las propiedades del medicamento que elige.^(8,13)

Ética y promoción de salud

La promoción de la salud es definida por la OMS como “el proceso que permite a las personas incrementar el control sobre su salud”. Este concepto se pone en práctica mediante enfoques participativos; los individuos, las organizaciones, las comunidades y las instituciones colaboran para crear condiciones que garanticen la salud y el bienestar para todos.⁽¹⁴⁾

En términos más sencillos, la promoción de la salud fomenta cambios en el entorno que ayudan a promover y proteger la salud. Estos cambios comprenden modificaciones en las comunidades y los sistemas, por ejemplo, programas que garanticen el acceso a los servicios de salud o políticas que establezcan parques públicos para la actividad física de las personas y su convivencia. La promoción de la salud implica una manera particular de colaborar: se basa en la población, es participativa, es intersectorial, es sensible al contexto y opera en múltiples niveles.⁽¹⁴⁾

El enfoque de entornos saludables, un enfoque de promoción de la salud, implica un método multidisciplinario para promover la salud y prevenir enfermedades a través de un *sistema completo* en lugares o contextos sociales en los que las personas participan en actividades diarias, donde los factores ambientales, organizacionales y personales interactúan para afectar la salud y el bienestar.⁽¹³⁾

Ética e información de medicamentos

En 1988 la OMS publicó los *Criterios éticos para la promoción de medicamentos* con el propósito de garantizar que las actividades de marketing sean compatibles con la búsqueda de la verdad y la rectitud que deben guardar la promoción y la publicidad farmacológicas.^(15,16) Más tarde emitió otros pronunciamientos dirigidos a fortalecer la normativa sobre la promoción de medicamentos —y su cumplimiento—, así como un llamado de atención acerca de la promoción, publicidad y venta transfronteriza de productos médicos en Internet, donde ya se habían detectado prácticas éticamente conflictivas.

La transparencia de la promoción farmacéutica, entendida como veracidad y responsabilidad en la divulgación, busca que los consumidores estén bien informados tanto sobre los beneficios como sobre los posibles riesgos relacionados con los fármacos que se les están prescribiendo. Tal consigna parte del supuesto de que los pacientes en general no tienen conocimientos suficientes como para discernir la veracidad de un mensaje publicitario sobre medicamentos.⁽¹⁵⁾

Si bien gran parte de las regulaciones de la industria farmacéutica establece que la promoción y publicidad en medios de comunicación masiva deben limitarse a los medicamentos de venta libre (MVL) y las prohíben explícitamente para los de venta con prescripción médica (MVP), las ambigüedades presentes en las definiciones de promoción, publicidad y lo que constituye información médica, pueden y suelen dar paso a actividades de difusión comercial masiva disimulada. En nada ayuda tampoco la creciente presión de la industria farmacéutica por autorregularse mediante la búsqueda de códigos de ética propios, promovidos por la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes Farmacéuticos, que pueden distraer o reducir el papel fiscalizador de los organismos de la salud.⁽¹⁵⁾

En los últimos años, investigaciones realizadas en Australia, Brasil, Canadá, España, Estados Unidos y Nueva Zelandia revelan hallazgos preocupantes relacionados con la publicidad de fármacos en los medios de comunicación masiva. Un estudio publicado señala que la propaganda farmacológica directa al consumidor genera un aumento de las ventas de los productos anunciados.⁽¹⁵⁾ La información difundida por estos medios, entonces, puede incidir no solo en la idoneidad de la práctica médica, sino además en la salud y el bienestar del paciente, así como en los costos de la atención, los cuales son generalmente asumidos por el gobierno o por el mismo paciente, sea mediante su cobertura médica o con dinero de su propio bolsillo.⁽¹⁵⁾

Los *Criterios éticos para la promoción de medicamentos* establecen que la promoción se refiere a todas las actividades informativas y de persuasión desplegadas por fabricantes y distribuidores con el objeto de inducir a la prescripción, el suministro, la adquisición o la utilización de medicamentos.^(15,16)

La promoción activa dentro de un país debe limitarse a los medicamentos que se puedan obtener legalmente en él. La promoción debe ser compatible con la política sanitaria nacional y estar en conformidad con los reglamentos nacionales, así como con las normas adoptadas donde existan. Toda la publicidad que contenga afirmaciones relativas a los medicamentos ha de ser fidedigna, exacta, verdadera, informativa, equilibrada, actualizada, susceptible de comprobación y de buen gusto. No debe contener declaraciones que se presten a una interpretación equívoca o que no pueda comprobarse, o bien omisiones que puedan inducir a la utilización de un medicamento que no esté médicamente justificado o que provoque riesgos indebidos. La palabra *inocuo* solo debe utilizarse cuando esté plenamente fundada. La comparación de productos se debe basar en los hechos, y ser imparcial y susceptible de verificación. El material de propaganda no debe estar concebido de manera que oculte su verdadera naturaleza.⁽¹⁶⁾

Los datos científicos del sector público deben ponerse a disposición de los encargados de recetar y de cualquier otra persona que tenga derecho a recibirlos y que los solicite, en la medida de sus necesidades. La promoción en forma de beneficios financieros o materiales no se extenderá al personal de salud ni será recibida por este, ya que podría influir en la prescripción de medicamentos.

Las actividades científicas y educativas no deben utilizarse de forma deliberada con fines de publicidad.

1. *Publicidad de todo tipo destinada a médicos y profesionales relacionados con la salud:* El texto y las ilustraciones de los anuncios destinados a los médicos y profesionales de la salud deben ser enteramente compatibles con la hoja de datos científicos aprobada para el medicamento de que se trate o con cualquier otra fuente de información de contenido análogo. El texto debe ser legible. Algunos países exigen que los anuncios contengan información completa sobre el producto, de acuerdo con la hoja de datos científicos aprobada o un documento análogo, para un periodo determinado a partir de la fecha del primer anuncio o para toda la duración del producto. Los anuncios basados en un reclamo publicitario deben contener por lo menos información científica resumida.
2. *Publicidad de todo tipo para el público en general:* Los anuncios dirigidos al público en general deben contribuir a que la población pueda tomar decisiones racionales sobre el uso de medicamentos que están legalmente disponibles sin receta. Aun teniendo en cuenta el deseo legítimo de la gente de obtener información de interés para su salud, no se debe

aprovechar indebidamente la preocupación de la población al respecto. No deben permitirse para los medicamentos vendidos con receta o para anunciar medicamentos destinados a ciertas afecciones graves que solo pueden ser tratadas por personal de salud competente, y sobre los cuales algunos países han preparado listas. Para combatir la toxicomanía y la farmacodependencia, no se hará publicidad entre el público en general de los estupefacientes y de los medicamentos psicotrópicos que son objeto de fiscalización. Aunque es muy conveniente la educación sanitaria entre los niños, los anuncios no deben estar dirigidos a ellos. En los anuncios se afirmará que un medicamento puede curar, evitar o aliviar una dolencia solo cuando esto pueda comprobarse. También deben indicar, cuando proceda, las limitaciones apropiadas en el uso del medicamento. Cuando se utiliza un lenguaje no técnico, la información debe ajustarse a la hoja de datos científicos aprobada o tener una base científica legalmente determinada para su aprobación. No debe emplearse un lenguaje que provoque miedo o angustia.⁽¹⁶⁾

Representantes de productos farmacéuticos

Los representantes de productos farmacéuticos deben tener una formación apropiada y recibir un adiestramiento adecuado. Deben poseer conocimientos médicos y técnicos suficientes y la integridad necesaria para presentar información sobre productos y llevar a cabo otras actividades de promoción de una manera correcta y responsable. Los empleadores son responsables de la formación básica y continua de sus representantes. Esa formación debe comprender instrucción relativa a la conducta ética apropiada teniendo en cuenta los criterios de la OMS.⁽¹⁴⁾ En este contexto, puede ser muy útil que los representantes de productos farmacéuticos y quienes quieran dedicarse a esa profesión reciban información, sobre todo acerca de los riesgos, de la profesión médica y otras profesiones, así como de miembros independientes de la población.⁽¹⁶⁾

Los representantes de productos farmacéuticos deben poner a la disposición de las personas encargadas de recetar o despachar medicinas una información completa e imparcial para cada producto de que se trate, tal como una hoja de datos científicos aprobada o cualquier otra fuente de información de contenido análogo.⁽¹⁶⁾

Los empleadores serán responsables de las declaraciones y actividades de sus representantes de productos farmacéuticos. Los representantes no deben ofrecer incentivos a las personas encargadas de recetar o despachar medicinas. Las personas encargadas de recetar o despachar medicinas no deben solicitar dichos incentivos. Con objeto de evitar una promoción excesiva, la parte principal de la remuneración de los representantes de productos farmacéuticos no debe estar directamente relacionada con el volumen de sus ventas.⁽¹⁶⁾

Ética y uso racional de los medicamentos

A raíz de la Conferencia de Expertos sobre Uso Racional de los Medicamentos, celebrada en Nairobi en noviembre de 1985, la OMS preparó una estrategia revisada en materia de medicamentos que recibió el respaldo de la 39.ª Asamblea Mundial de la Salud en su resolución WHA39.271, y que abarcó entre otros componentes, el establecimiento de criterios éticos para la promoción de medicamentos. Se trata de una actualización y ampliación de los criterios éticos y científicos establecidos en 1968 por la 21.ª Asamblea Mundial de la Salud en su resolución

WHA21.412.⁽¹⁷⁾ Los criterios pueden ser adaptados por los gobiernos a las circunstancias nacionales que correspondan a su situación política, económica, cultural, social, educativa, científica y técnica, a las leyes y los reglamentos, al perfil de la morbilidad, a las tradiciones terapéuticas y al grado de desarrollo de su sistema de salud.⁽¹⁸⁾

La OMS, consciente de la complejidad y consecuencias del acto de la prescripción, promueve el uso racional del medicamento, patentizado cuando los pacientes reciben la medicación apropiada a sus necesidades clínicas, a dosis y periodos adecuados y al menor coste para el paciente y la comunidad.⁽¹⁰⁾

Numerosos estudios, tanto en países desarrollados como subdesarrollados, describen varios factores que influyen en que se haga un uso irracional de los medicamentos, entre estos se pueden citar la polimedición, el uso de medicamentos que no guardan relación con su diagnóstico o son innecesariamente costosos, el uso inapropiado de antibióticos y la automedicación irracional.⁽¹⁹⁾

Con frecuencia los prescriptores reciben premios, comisiones por sus prescripciones o tienen interés porque fármacos de una línea específica sean dispensados. También los profesionales de la salud se ven obligados a confiar en información de fuentes comerciales, que magnifican bondades y minimizan efectos no deseados al no tener acceso a información independiente sobre determinados medicamentos. Pero estos no son los únicos factores que atentan contra el buen uso de los medicamentos, también se puede mencionar la prescripción de un medicamento cuando se podría sustituir por un tratamiento no farmacológico, indicar un medicamento para un diagnóstico incorrecto, prescribir por complacencia, uso de medicamentos inseguros y obsoletos, entre otros.

Pero no es solo el prescriptor el responsable de que se haga un uso racional. Las grandes empresas productoras de medicamentos realizan actividades de mercadeo dirigidas a prescriptores, dispensadores y consumidores, un mercado no ético orientado al cambio de medicamentos ya existentes por las nuevas producciones conocidas como *me too*, con escasa eficacia y seguridad probada con respecto a los que están en el mercado del mismo grupo farmacológico, o sea, la promoción comercial disfrazada de pruebas clínicas.⁽¹⁹⁾

Por último, la población también es responsable del uso racional de los medicamentos. Cuando se consume un fármaco sin orientación ni información adecuada, recomendado por familiares, amigos, se toma una dosis incorrecta de un medicamento o por un periodo inadecuado, también se está haciendo un uso irracional de los medicamentos.

Actualmente se reconoce que la enseñanza médica tradicional se enfoca demasiado en la acumulación cuantitativa de hechos, incluidos los medicamentos del día, más que en la enseñanza a los estudiantes de técnicas de solución de problemas y de elección racional entre distintas opciones medicamentosas, lo que incluye la habilidad de evaluar con sentido crítico cualquier nuevo medicamento que aparezca en el futuro. Cuando estos estudiantes llegan a los hospitales encuentran, en muchas ocasiones, que estas prácticas prescriptivas son irracionales e incoherentes, basadas en la experiencia personal de los prescriptores docentes (que por demás es muy corta y limitada) y donde se puede encontrar errores como tratamientos innecesarios, duración errónea, profilaxis mal orientada y mala selección del medicamento. Más tarde, el estudiante se apropia de ellas como prácticas adecuadas y las usa al término de

sus estudios sin un criterio propio. En este sentido, lo ideal es que los estudiantes de Medicina reciban formación sobre los principios de la prescripción racional antes de entrar en las salas del hospital, esos conceptos serán reforzados durante la formación clínica con la enseñanza junto a la cabecera del enfermo, los exámenes y la prescripción real del personal superior basada en los mismos principios.⁽¹⁹⁾

La estrategia sobre medicamentos de la OMS 2000-2003 tiene en cuenta cuatro objetivos: política, acceso, calidad y seguridad, y uso racional. La OMS está trabajando para respaldar una estrategia y un control racional del uso de los medicamentos; un uso de los medicamentos racional por parte de los prescriptores y profesionales de la salud y de los consumidores. La OMS ha tomado en cuenta la situación de Internet, por lo que en la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 1997 aprobó una resolución que afirma que Internet "...puede representar un peligro para la salud pública así como, riesgos para los individuos, particularmente respecto a información engañosa o de productos fraudulentos y falta de asesoría a los consumidores", también muestra una preocupación acerca de la posibilidad de un "incontrolado comercio sin fronteras de medicamentos o imitaciones fraudulentas que pueden no haber sido evaluados, aprobados, o que pueden ser inseguros, ineficaces o usados inapropiadamente".⁽¹⁹⁾

Las medidas, actividades y comportamientos que originan productos médicos SSFFC (productos médicos de calidad subestándar, espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación) representan un problema de salud local y mundial que afecta a la integridad de la cadena de fabricación y suministro y que se debe prevenir, detectar y contrarrestar desde una perspectiva de salud pública. El problema es potencialmente más grave en los países cuyos sistemas de reglamentación e infraestructuras de vigilancia sanitarias son deficientes o inexistentes. Estas características aumentan el riesgo de que se fabriquen y distribuyan productos médicos que no cumplen las reglamentaciones sanitarias nacionales y regionales, lo que representan un riesgo para los pacientes. Los elevados precios, el acceso inadecuado a medicamentos asequibles y la escasez de medicamentos incentivan las medidas, actividades y comportamientos que originan productos médicos SSFFC. Se debería prestar atención al suministro de productos médicos SSFFC a través de Internet, habida cuenta de sus especificidades, la complejidad que implica su prevención, su detección y la respuesta efectiva que se les debe dar, así como la importante proporción que ha alcanzado este problema en todo el mundo.⁽²⁰⁾

CONCLUSIONES

Los medicamentos administrados según criterios científicos y técnicos ofrecen importantes beneficios. Pero cuando se usan de forma inapropiada, se convierten en una amenaza para la salud individual y colectiva, con posibles efectos catastróficos.

El uso racional de medicamentos significa que las personas reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un periodo adecuado y al menor costo posible para ellas y para la comunidad; por lo que debe interpretarse como la forma efectiva de aprovechar las bondades de los medicamentos disponibles. Los actos de prescripción y promoción de medicamentos se deben realizar cumpliendo los criterios éticos establecidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gómez MI. Ética de la prescripción de medicamentos. Resumen del Diálogo Bioético del 14 julio de 2010 presentado por la Dra. María Inés Gómez B. [Acceso 03/04/2019]. Disponible en: <https://medicina.udd.cl/centro-bioetica/noticias/2010/08/09/etica-de-la-prescripcion/>
- García AJ, Delgado I. Promoción racional de medicamentos, una necesidad de estos tiempos. Rev Cubana Farm. 2003 [Acceso 03/04/2019];37(1):34-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75152003000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Díaz Novas J, Gallego Machado BR. Hipócrates y la medicina científica. Rev Cubana Med Gen Integr. 2004 [Acceso 03/04/2019];20(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252004000300013&lng=es&nrm=iso. ISSN 0864-2125
- Sagrera E. La ética y el acceso a los medicamentos. Of farm. 2004 [Acceso 03/04/2019];23(11):116-20. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13069637>
- Narro-Robles J, Rodríguez-Domínguez J, Viesca-Treviño C, Abreu-Hernández LF. Ética y salud. Retos y reflexiones. Gac Méd Méx. 2004 [Acceso 28/03/2019];140(6):661-6. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0016-38132004000600017&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Ocampo J. Bioética y ética médica: Un análisis indispensable. Rev Fac Med UNAM. 2007 Ene-Feb [Acceso 03/04/2019];50(1). Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/preveni/bioeticayeticamedica.pdf>
- Pérez Cárdenas M. La ética en salud. Evolución histórica y tendencias contemporáneas de desarrollo. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública. s.f. [Acceso 03/04/2019]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/infodir/la_etica_en_salud._evolucion_y_tendencias.pdf
- Ruy Pérez-Tamayo. Ética médica, salud y protección social. Salud Pública de México. 2005 May-Jun [Acceso 03/04/2019];47(3):245-51. Disponible en: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/spm/v47n3/a09v47n3.pdf
- Rojas A, Lara L. ¿Ética, bioética o ética médica? Rev Chil Enf Respir. 2014 [Acceso 03/04/2019];30:91-4. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v30n2/art05.pdf>
- Martin Moreno S. Ética de la prescripción. Conflictos del médico con el paciente, la entidad gestora y la industria farmacéutica. Medicina Clínica. 2001 [Acceso 03/04/2019];116(8):299-306. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-pdf-S0025775301718064>
- Pérez Peña J. La prescripción médica es un acto científico, ético y legal. Rev Cubana Med Gen Integr. 2002 Abr [Acceso 05/01/2021];18(2):114-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252002000200001&lng=es
- Maglio I. Responsabilidad médica en la prescripción de fármacos en indicaciones no aprobadas (uso off label). Biblioteca Virtual NOBLE. 2013 Oct [Acceso 03/04/2019]. Disponible en: <https://studylib.es/doc/6919573/responsabilidad-m%C3%A9dica-en-la-prescripcion-de>
- Rivero-Serrano O, Durante-Montiel I. Ética en la medicina actual. Gac Méd Méx, 2008 [Acceso 03/04/2019];144(4). Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2008/n4/1_vol_144_n4.pdf
- Organización Panamericana de la Salud. Promoción de Salud. s.f. [Acceso 03/04/2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=144&Itemid=40829&lang=es
- Vacca C, Vargas C, Cañas M, Reveiz L. Publicidad y promoción de medicamentos: regulaciones y grado de acatamiento en cinco países de América Latina. Rev Panam Salud Publica. 2011 Feb [Acceso 03/04/2019];29(2):76-83. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892011000200002

- Organización Mundial de la Salud. Criterios éticos para la promoción de medicamentos. Ginebra: OMS; 1988. [Acceso 03/04/2019]. Disponible en: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=791-criterios-eticos-para-promocion-medicamentos-1&category_slug=vigilancia-sanitaria-959&Itemid=965
- Organización Mundial de la Salud. 21.ª Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 6-24 de mayo de 1968. Parte I: resoluciones y decisiones: anexos. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95260>
- Conte Valdes E, Morales Araúz Y, Herrera Ballesteros V, Zamorano Castellero C, Gómez Quintero B, Toro Lozano J. Influencia de la promoción y publicidad en el uso racional de medicamentos. Rev OFIL. 2017 [Acceso 03/04/2019];27(4):347-51. Disponible en: <http://www.revistadelaoil.org/influencia-la-promocion-publicidad-uso-racional-medicamentos/>
- García Milián AJ, Delgado Martínez I. Promoción racional de medicamentos, una necesidad de estos tiempos. Rev Cubana Farm. 2003 [Acceso 03/04/2019];37(1):34-7. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v37n1/far05103.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. Mecanismo de Estados Miembros sobre productos médicos de calidad subestándar, espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación. Informe de la Directora General. A70/23. 70.ª Asamblea Mundial de la Salud. Punto 13.6 del orden del día provisional. 20 de marzo de 2017. [Acceso 03/04/2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273267/B140_23Add1-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Conflicto de interés

La autora declara que no existen conflictos de intereses.

Adriana Mederos Gómez <https://orcid.org/0000-0002-4441-1560>



Comunicación breve

Desarrollo de una aplicación informática para la gestión de la seguridad de medicamentos en la Autoridad Reguladora Nacional (GISMO)

Development of a computer application for the management of drug safety in the National Regulatory Authority (GISMO)

Carmen Portuondo Sánchez,^{1*} Javier Núñez Falcón,¹ Giset Jiménez Lopez,¹ Ismary Alfonso Orta¹

Resumen

Palabras clave

gestión de la seguridad; eventos adversos; medicamentos; farmacovigilancia

Las posibles consecuencias tóxicas del uso de algunos medicamentos generan especial preocupación entre los pacientes, los médicos prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras, pues las reacciones adversas son una causa importante de consulta médica, ingreso hospitalario y, en ocasiones, de la muerte del paciente. En los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de una relación beneficio-riesgo desfavorable. Actualmente, el CECMED carece de una aplicación informática que gestione los datos provenientes de actores que se incorporan al sistema de farmacovigilancia y los unifique en un sistema que permita realizar un análisis eficiente con vistas a la toma de decisiones reguladoras por parte la autoridad. Se propone implementar una aplicación informática que garantice la gestión de la seguridad de medicamentos en la Autoridad Reguladora Nacional, que permitirá la importación de las bases de datos provenientes del Sistema de Salud, la entrada de datos en línea de los profesionales sanitarios, la industria y los pacientes, y el análisis de variables en tiempo real.

Abstract

Keywords

security management; adverse events; medicines; pharmacovigilance

The possible toxic consequences of the use of some drugs are of particular concern among patients, prescribing physicians, dispensers and regulatory authorities, since adverse reactions are an important cause of medical consultation, hospital admission and, on occasions, death of the patient. In recent years, many drugs have been withdrawn from the market as a result of an unfavorable benefit-risk ratio. Currently, CECMED lacks a computer application that manages the data from actors that are incorporated into

the pharmacovigilance system and unifies them in a system that allows efficient analysis with a view to regulatory decision-making by the authority. It is proposed to implement a computer application that guarantees the management of drug safety in the National Regulatory Authority, which will allow the import of databases from the Health System, the entry of online data from healthcare professionals, industry and patients, and the analysis of variables in real time.

Recibido: 18/01/2020

Aceptado: 27/04/2020

Las posibles consecuencias tóxicas del uso de algunos medicamentos generan especial preocupación entre los pacientes, los médicos prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras, pues las reacciones adversas son una causa importante no solo de consulta médica, sino también de ingreso hospitalario y, en ocasiones, de la muerte del paciente. Además, en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de una relación beneficio-riesgo desfavorable.

Como se describe en el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente, entre los principales requisitos de los programas para mejorar la seguridad figuran la calidad y capacidad de reunir la información más completa sobre reacciones adversas y errores de medicación.⁽¹⁾

Actualmente, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema importante para los sistemas de salud, que suscita la atención de profesionales, organizaciones, administraciones y autoridades sanitarias. Estas representan una causa de morbilidad y mortalidad subestimada e incrementan los costos de la atención a la salud. Constituyen una de las principales causas de muerte y prolongan la hospitalización de los pacientes a nivel mundial.^(2,3)

Los hallazgos de diferentes investigaciones internacionales confirman que los efectos adversos a medicamentos provocan un impacto negativo en la evolución clínica de los pacientes. La calidad de la información y el procedimiento de recogida, análisis y evaluación de los reportes de reacciones adversas es un factor decisivo para la eficacia de cualquier sistema de farmacovigilancia.^(4,5)

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) es la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos y productos biológicos según la Resolución CD50.R9 del Consejo de Dirección de la OPS. Entre sus objetivos estratégicos está asegurar la seguridad, eficacia, calidad y eficacia de los productos médicos, perfeccionando la gestión organizacional y conduciendo con alta calidad los procesos de regulación sanitaria, de modo que contribuyan a elevar la competitividad de los servicios que presta, la efectividad del funcionamiento del Sistema Nacional de Salud, y el bienestar y la protección de la salud de la población.^(6,7)

En Cuba, la recogida de datos ocurre a través de la base de datos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia "FarmaVigiC". Es una hoja de cálculo con formato de base de datos y funciones para validación en la entrada de datos. Los datos son introducidos a partir del modelo oficial 33-36-1 de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) por Profesionales de Sanitarios. Está integrada por 75 variables (o campos), que ocupan desde

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: angelica@cecmecmed.cu

la columna A hasta la BU y acepta más de 1000 filas. Se divide en 8 grupos de campos para su manejo.^(8,9)

Como proyección, el CECMED se propone reorganizar y orientar la investigación incrementando la base de conocimientos científicos, proporcionando nuevos métodos, modelos, o tecnologías para evaluar la seguridad y eficacia en el desarrollo de productos médicos. La informatización de las funciones de la autoridad reguladora es un aspecto a potenciar, tomando en cuenta que la infraestructura tecnológica existente posibilita este proceso.

La Autoridad Reguladora Nacional (ARN) cuenta con una base de datos de seguridad de medicamentos en formato digital en Excel, que se nutre de los reportes pasivos del subsistema de farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), de los reportes activos de los puntos focales de vigilancia de la ARN, de los reportes de la industria farmacéutica y de los reportes activos de pacientes. La cantidad de datos de reacciones adversas es importante y se gestiona de forma manual, lo que impide hacer los análisis de las variables en tiempo real. Actualmente, el CECMED carece de una aplicación informática que gestione los datos provenientes de actores que se incorporan al sistema de farmacovigilancia y los unifique en un sistema que permita realizar un análisis eficiente con vistas a la toma de decisiones reguladoras por parte la autoridad.^(10,11) De esta forma se garantizaría la inmediatez y la estandarización de la información para la toma de decisiones.

Otras autoridades reguladoras reciben los reportes en línea; sin embargo, el CECMED no dispone de un formulario que permita recibir reportes directos a través de una plataforma web.

La aplicación que se propone desarrollar permitirá la importación de las bases de datos provenientes del MINSAP, la entrada, por primera vez, de datos vía web de los profesionales sanitarios, la industria y pacientes, y el análisis de variables en tiempo real, brindándole a la Sección de Vigilancia de productos sanitarios del CECMED una herramienta para las investigaciones de seguridad de poscomercialización y para la gestión epidemiológica-clínica de las reacciones adversas a medicamentos. De ahí, la importancia de desarrollar un proyecto que informatice esta función de la autoridad para apoyar a la toma de decisiones, la generación de alertas tempranas, informes, comunicaciones de riesgo, materiales educativos sobre uso racional y seguro de medicamentos para retroalimentar a los profesionales sanitarios, la industria y los pacientes.

El propósito de este trabajo es implementar una aplicación informática que garantice la gestión de la seguridad de medicamentos en la Autoridad Reguladora Nacional. Además, se pretende:

1. Diseñar la aplicación informática Gestión Informática de Seguridad de Medicamentos (GISMO).
2. Importar la base de datos de las reacciones adversas a medicamentos reportadas por la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia a la aplicación informática GISMO.
3. Crear un formulario web para la captación de datos de reporte de reacciones adversas a medicamentos que se interrelacione con el sistema informático GISMO.
4. Diseñar un módulo para la gestión epidemiológica-clínica de las reacciones adversas a medicamentos.
5. Desplegar la aplicación GISMO en los servidores del CECMED.

Para cumplir estos objetivos, se realizó un cronograma, el cual fue cumplido, según las tareas descritas. Se entrevistaron especialistas del área de Vigilancia para esclarecer los flujos y se enviaron los Informes Parciales del proyecto. Se definieron las acciones para la elaboración de las bases de datos y se implementaron las funcionalidades a nivel de usuario y negocio. Después se publicó en la web del CECMED un aviso de que la nueva aplicación estaría disponible para los clientes externos.

Una vez realizado el estudio y el análisis de las tecnologías, teniendo en cuenta el conocimiento y dominio de estas, se parte de las características principales para el desarrollo del sistema propuesto, se decide utilizar para el desarrollo de la aplicación el *framework* Symfony3 para PHP, por ser robusto y de los más utilizados en el mundo. Como gestor de bases de datos se empleó MySQL y otras tecnologías auxiliares como Bootstrap y JQuery para el trabajo con el lado del cliente.

Los resultados planificados dieron respuesta a los 5 objetivos y 20 actividades con indicadores verificables, los cuales se cumplieron en su totalidad y se mencionan a continuación:

1. Encuentros con clientes del área de Seguridad de Medicamentos.
2. Búsqueda de bibliografía y Consulta con expertos externos
3. Encuentros con clientes del área de Seguridad de Medicamentos (campos).
4. Analizar las funcionalidades y estructurar el documento en levantamientos de requisitos funcionales.
5. Identificar las clases que intervienen en el proceso.
6. Implementar la gestión de usuario y roles.
7. Implementar la gestión de las trazas.
8. Implementar la gestión de los nomencladores (insertar, eliminar, modificar).
9. Implementar la gestión de reacciones adversas.
10. Implementar el módulo de reportes.
11. Realizar pruebas al sistema para validar funcionalidades.
12. Revisión y depuración de la base de datos.
13. Desarrollo de la funcionalidad para importar la base de datos en Excel.
14. Realizar pruebas al sistema para validar funcionalidades.
15. Entrevista con los clientes de sección de seguridad de medicamentos.
16. Desarrollo del módulo.
17. Realizar pruebas al sistema para validar funcionalidades de módulo.
18. Desarrollo del formulario web.
19. Realizar pruebas al sistema para validar funcionalidades del formulario y gestión.
20. Desplegar la aplicación en servidores de producción del CECMED. Adiestrar a los clientes de la aplicación de seguridad de los medicamentos.

Finalmente, en la web del CECMED se publica el formulario para permitir la entrada de datos en línea a GISMO, y se encuentra *hosteado* en los servidores locales del CECMED la aplicación <http://gismo.cecmec.local> donde los especialistas pueden gestionar los reportes de las RAM.

Comentarios finales

El programa GISMO, como aplicación informática desarrollada en la ARN, permite la importación, por primera vez, de las bases de datos provenientes del MINSAP que contienen las RAM notificadas por los profesionales sanitarios a partir de la vigilancia pasiva de la red de farmacoepidemiología. Con su utilización, es posible la gestión epidemiológica-clínica de las reacciones adversas a medicamentos.

La Sección de Vigilancia de productos sanitarios del CECMED posee una herramienta web para las investigaciones de seguridad de poscomercialización, la toma de decisiones y para la gestión epidemiológica-clínica de las RAM del Centro y del MINSAP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Protección Social INVIMA. Conceptos Básicos en Farmacovigilancia. Boletín de Farmacovigilancia. 2006 Mar-May [Acceso 30/06/2016];12(4). Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>
2. 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 [Acceso 05/12/2016]. Disponible en: <http://www.hcupus.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb109.pdf>
3. Rodríguez Denis B, Baute Rodríguez M, Fernández Ruiz DR, Villazón Chaviano KY. Comportamiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Cienfuegos. 2005-2010. 2012 [Acceso 30/06/2016]. Disponible en: http://files.sld.cu/revfarmacia/files/2012/10/124_comportamiento_de_ram_cienfuegos_aprobado.pdf
4. Agencia Española del Medicamento. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica de Medicamentos de Uso Humano. 2011 Dic [Acceso 23/11/2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/industria/Inspeccion-BPFV/docs/CTI.BPFV.127.00.11.pdf>
5. Uppsala Monitoring Centre. Punto de vista. Parte 1. Vigilando hacia medicinas más seguras. Uppsala Monitoring Centre: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2003 [Acceso 23/11/2016]. Disponible en: <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=105827&mn1=7347&mn2=7259&mn3=7297&mn4=7495>
6. OMS. Seguridad de los medicamentos. Reacciones adversas a medicamentos. OMS. Nota descriptiva No. 293. 2005 Sept [Acceso 23/11/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/print.html>
7. 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: OPS; 2011 [Acceso 15/08/2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
8. Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y procedimientos del sistema cubano de Farmacovigilancia. 2011 Dic [Acceso 04/04/2016]; Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>

9. MINSAP. Modelo 33-36-02 Reporte de reacciones adversas por profesionales sanitarios. [Acceso 29/04/2016]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/modelo-ram.pdf>
10. Sánchez C, Yáñez R, Hevia R. Un enfoque del desarrollo del sistema cubano de vigilancia post-comercialización para medicamentos y vacunas. Anuario Científico CECMED 2010 [Acceso 25/04/2016];8:7-22. Disponible en: <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/Pubs/Anuario/AC%202010.pdf>
11. BRPSP. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. 2007 [Acceso 29/04/2016]. Disponible en: http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/Res_BRPS-04-07.pdf

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Carmen Portuondo Sánchez <https://orcid.org/0000-0002-7198-5930>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Desarrollo y validación de la aplicación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final y su aprobación.

Javier Nuñez Falcón <https://orcid.org/0000-0001-7533-146X>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos y redacción del borrador del artículo. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Giset Jiménez Lopez <https://orcid.org/0000-0001-9103-7172>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos, creación de la base de datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ismayr Alfonso Orta <https://orcid.org/0000-0002-0694-7022>: Desarrollo y validación de la aplicación. Gestión de las referencias bibliográficas. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.



Artículo original de investigación

Confección de paneles in-house para la verificación analítica de diagnosticadores para hepatitis B y hepatitis C

Preparation of in-house panels for analytical verification of diagnostics for hepatitis B and hepatitis C

Angélica García Arechavaleta,^{1*} Elva Carmona Toledo,¹ Ananidia Rivero Duperey,¹ Diana Bebelagua Cruz,¹ María del Carmen Reyes Vega,¹ Carmen Fernández Molina¹

Resumen

Palabras clave

paneles; hepatitis; plasma; diagnosticadores

Introducción: El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos establece el nivel de control sobre los diagnosticadores de la clase de riesgo D en Cuba. El proceso de verificación analítica para la liberación de muestras de lotes de los diagnosticadores UMELISA HBsAg y UMELISA HCV requiere de paneles compuestos por muestras reactivas y no reactivas al HBsAg y a anticuerpos anti-VHC, respectivamente. **Objetivo:** Confeccionar paneles *in house* que incluyen muestras de plasma reactivas y no reactivas al HBsAg y a anticuerpos anti-VHC. **Métodos:** Se colectaron 61 bolsas de plasma reactivas al HBsAg y se analizaron por UMELISA® HBsAg PLUS, Hepanostika HBsAg Ultra y por PCR en tiempo real CIGB/VHB cuantitativo. Se colectaron 68 bolsas de plasma reactivas a anticuerpos anti-VHC y se analizaron por UMELISA® HCV, Hepanostika anti-HCV y UMELOSA HCV cualitativo. Además, se colectaron 48 bolsas de plasma no reactivas al VHB, VHC, VIH y sífilis y se analizaron por diferentes diagnosticadores para corroborar que eran no reactivas a estas infecciones. **Resultados:** De las 61 muestras reactivas al HBsAg, se seleccionaron 19 para el panel de título mixto HBsAg. De las 68 muestras reactivas a anticuerpos anti-VHC, se seleccionaron 19 para el panel de título mixto HCV. De las 48 muestras no reactivas, se seleccionaron 45 muestras para el panel negativo al VHB y VHC. **Conclusiones:** Se confeccionaron tres paneles de plasma para realizar la verificación analítica de diagnosticadores para la detección de los VHB y VHC.

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: angelica@cecmecmed.cu

Keywords

panels; hepatitis; plasma; diagnosticians

Abstract

Introduction: The Center for the State Control of Drugs and Medical Devices establishes the level of control over the diagnoses of risk class D in Cuba. The analytical verification process for the release of batch samples from the UMELISA HBsAg and UMELISA HCV diagnostics requires panels made up of reactive and non-reactive samples for HBsAg and anti-HCV antibodies, respectively. **Objective:** To make in-house panels that include reactive and non-reactive plasma samples to HBsAg and anti-HCV antibodies. **Methods:** Sixty-one bags of plasma reactive to HBsAg were collected and analyzed by UMELISA® HBsAg PLUS, Hepanostika HBsAg Ultra and by quantitative CIGB / HBV real-time PCR. 68 bags of plasma reactive to anti-HCV antibodies were collected and analyzed by UMELISA® HCV, Hepanostika anti-HCV and qualitative UMELOSA HCV. In addition, 48 bags of plasma that were not reactive to HBV, HCV, HIV, and syphilis were collected and analyzed by different diagnosticians to confirm that they were not reactive to these infections. **Results:** Of the 61 samples reactive to HBsAg, 19 were selected for the HBsAg mixed titer panel. Of the 68 anti-HCV antibody reactive samples, 19 were selected for the HCV mixed titer panel. Of the 48 non-reactive samples, 45 samples were selected for the HBV and HCV negative panel. **Conclusions:** Three plasma panels were made to carry out the analytical verification of diagnosticians for the detection of HBV and HCV.

Recibido: 27/04/2020
Aceptado: 20/05/2020

INTRODUCCIÓN

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), como Autoridad Reguladora Nacional, establece el nivel de control sobre los diagnosticadores antes y después de autorizar su comercialización, en correspondencia con el riesgo potencial de estos, de modo que la exigencia reguladora sea mayor con los que tengan un mayor riesgo asociado.⁽¹⁾

El proceso de liberación de lotes de los diagnosticadores realizado por el CECMED es un control regulatorio que se aplica a los diagnosticadores de la clase de riesgo D, clasificada como la de mayor riesgo, ya sea de producción nacional, importados o con fines de exportación. En este proceso se tiene en cuenta, entre otros elementos, la verificación analítica del cumplimiento de las características funcionales específicas del diagnosticador.⁽²⁾

En el Laboratorio de Diagnosticadores del CECMED se realiza la verificación analítica de los diagnosticadores para la detección del virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), entre ellos el UMELISA® HBsAg PLUS y UMELISA® HCV producidos por el Centro de Inmunoensayo (CIE).

Los UMELISA® HBsAg PLUS y UMELISA® HCV son ensayos inmunoenzimáticos que permiten la detección del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y la detección de anticuerpos contra el VHC (anti-VHC), respectivamente. Son útiles en muestras de suero, plasma o sangre seca sobre papel de filtro.^(3,4) El uso terapéutico de la sangre o sus derivados, el contacto sexual y los

accidentes con material contaminado son las principales vías de transmisión de estas infecciones virales, por lo que el empleo de estos diagnosticadores es esencial en el pesquisaje de donantes de sangre, el control de grupos de riesgo y el estudio de pacientes con hepatopatías.^(5,6)

Para la verificación analítica de los diagnosticadores UMELISA® HBsAg y UMELISA® HCV se requiere de la disponibilidad de paneles compuestos por muestras reactivas que contengan diferentes concentraciones del HBsAg o de anticuerpos anti-VHC, según corresponda. Sin embargo, el uso de paneles de referencia importados tiene como desventaja que son materiales biológicos obtenidos de poblaciones demográficamente diferentes y podría no reflejar las características virales en la población cubana. Además, no se puede garantizar un uso sostenible de estos materiales debido al suministro limitado y alto costo.⁽⁷⁾ El objetivo de nuestro trabajo es confeccionar paneles *in house* con muestras de plasma reactivas y, que contengan diferentes niveles de reactividad de HBsAg y anticuerpos anti-VHC y muestras de plasma negativas de la población cubana.

MÉTODOS

Muestras clínicas: Para conformar los paneles se seleccionaron muestras de plasmas reactivas al HBsAg, muestras de plasma reactivas a anticuerpos anti-VHC y muestras de plasma no reactivas al VHB, VHC, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y sífilis.

Obtención y procesamiento de muestras de bolsas de plasmas: Se colectaron 61 bolsas de plasma reactivas al HBsAg, 68 bolsas de plasma reactivas a anticuerpos anti-VHC y 48 bolsas de plasma no reactivas al VHB, VHC, VIH y sífilis, todas procedentes del Banco Provincial de Sangre de La Habana (BPS-LH) entre los años 2015 y 2018. Estas bolsas se trasladaron al Laboratorio Nacional de Control (LNC) del CECMED cumpliendo las medidas de bioseguridad y las condiciones de refrigeración establecidas.⁽⁸⁾ El contenido de cada bolsa de plasma se distribuyó en tubos de ensayos cónicos de 50 mL, se centrifugaron a 10 000 rpm durante 15 min. El sobrenadante se filtró a través de papel de filtro (Whatman grado 1:11 µm) y se conservaron a -70 °C. Además, se dispensaron 100 µL de plasma en 20 viales de 1,5 mL y se almacenaron a -20 °C para los ensayos de caracterización de las muestras.

Caracterización de las muestras reactivas al HBsAg: La caracterización de las 61 muestras reactivas al HBsAg se realizó por tres lotes diferentes del diagnosticador UMELISA® HBsAg PLUS. Se seleccionaron las muestras con valores de cálculo de relación (Fi-NN) / (P-NN) $\geq 0,03$ en los tres ensayos realizados.⁽³⁾ Posteriormente, estas muestras se analizaron mediante el diagnosticador Hepanostika HBsAg Ultra (Biomérieux) y una PCR en tiempo real CIGB/VHB cuantitativo.⁽⁹⁾ Las muestras con valores de absorbancia mayores o iguales al valor de corte por Hepanostika HBsAg Ultra y con valores mayores de 250 copias/mL por el PCR en tiempo real CIGB/VHB se seleccionaron para el panel positivo.

Caracterización de las muestras reactivas a anticuerpos anti-VHC: La caracterización de las 68 muestras reactivas a anticuerpos anti-VHC se realizó mediante tres lotes diferentes del diagnosticador UMELISA® HCV y se seleccionaron aquellas con valores de cálculo de relación (Fi-BB) / (P-BB) $\geq 0,3$ en los tres ensayos realizados.⁽⁴⁾ Estas muestras además se analizaron con los diagnosticadores Hepanostika anti-HCV (Biomérieux) y UMELOSA HCV cualitativo del CIE.⁽¹⁰⁾ Las muestras con valores de absorbancia mayores o iguales al valor de corte por Hepanostika

anti-HCV y con valores ≥ 140 unidades de fluorescencia por UMELOSA HCV Cualitativo se seleccionaron para el panel positivo.

Caracterización de las muestras negativas a VHB, VHC, VIH y sífilis: Las 48 muestras no reactivas a VHB, VHC, VIH y sífilis, liberadas por el BPS-LH con todos los ensayos que garantizan su seguridad, se analizaron además mediante los diagnosticadores UMELISA HBsAg PLUS, UMELISA HCV y UMELISA HIV 1+2 RECOMBINANT del CIE y HBsAg ONE Version ULTRA, HCV Ab y HIV Ab&Ag 4th Gen. (combo) de Diagnostic bioprobes. Se escogieron las muestras con resultado no reactivo en todos los ensayos realizados para incluirlas en el panel negativo.

Confección de paneles *in-house* de plasma:

- Panel de título mixto HBsAg: Se seleccionaron las muestras que fueron reactivas en todos los ensayos realizados y que mostraron diferentes niveles de reactividad. Estas muestras se analizaron también por los diagnosticadores Cobas® TaqScreen MPX Test versión 2.0 y por Cobas® Elecsys HBsAg II.
- Panel de título mixto HCV: Se seleccionaron las muestras que fueron reactivas en todos los ensayos realizados y que mostraron diferentes niveles de reactividad. Estas muestras se analizaron también por los diagnosticadores Cobas® TaqScreen MPX Test versión 2.0 y por Cobas® Elecsys anti-HCV II.
- Panel negativo de donantes de sangre: Se seleccionaron las muestras con resultados negativos (no reactivo) en todos los ensayos realizados.

RESULTADOS

Muestras reactivas al HBsAg: De las 61 muestras reactivas al HBsAg el 60,7 % (37/61) resultaron reactivas por tres lotes del diagnosticador UMELISA HBsAg PLUS. El 39,3 % (24/61) resultaron no reactivas o mostraron valores de fluorescencia cercanos al valor de corte del ensayo arrojando valores discordantes en los ensayos realizados. El análisis de las 37 muestras reactivas, mediante los diferentes diagnosticadores mostró que 25 muestras resultaron reactivas en todos los ensayos realizados (Fig. 1). Del total de muestras colectadas, el 41 % (25/61) resultaron reactivas en todos los ensayos realizados. De estas se seleccionaron 19 para el Panel de título mixto HBsAg, las cuales mostraron un 100 % de concordancia por los ensayos realizados con los diagnosticadores Cobas® TaqScreen MPX Test versión 2.0 y Cobas® Elecsys HBsAg II.

Muestras reactivas a anticuerpos anti-VHC: De las 68 muestras reactivas a anticuerpos anti-VHC, el 54,4 % (37/68) resultaron reactivas por tres lotes del diagnosticador UMELISA HCV. El 45,6 % (31/68) resultaron no reactivas o mostraron valores de fluorescencia cercanos al valor de corte del ensayo, arrojando valores discordantes en los ensayos realizados. El análisis de las 37 muestras mediante los diferentes diagnosticadores mostró que solo 25 resultaron reactivas en todos los ensayos realizados (Fig. 2). Del total de muestras colectadas, el 36,8 % (25/68) resultaron reactivas en todos los ensayos realizados. De estas se seleccionaron 19 para conformar el Panel de título mixto HCV. Estas muestras manifestaron un 100 % de concordancia en los ensayos realizados con los diagnosticadores Cobas® TaqScreen MPX Test versión 2.0 y Cobas® Elecsys HCV II.

Muestras no reactivas al HBsAg y no reactivas a anticuerpos anti-VHC: Se caracterizaron las 48 muestras no reactivas, de las cuales el 100 % mostró resultados negativos en todos los ensayos referidos. De estas se seleccionaron 45 muestras para el Panel negativo de donantes de sangre.

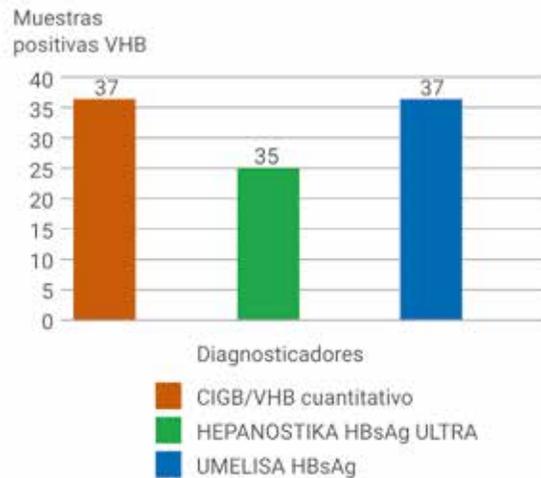


Fig. 1 - Muestras positivas al VHB analizadas por diferentes diagnosticadores.

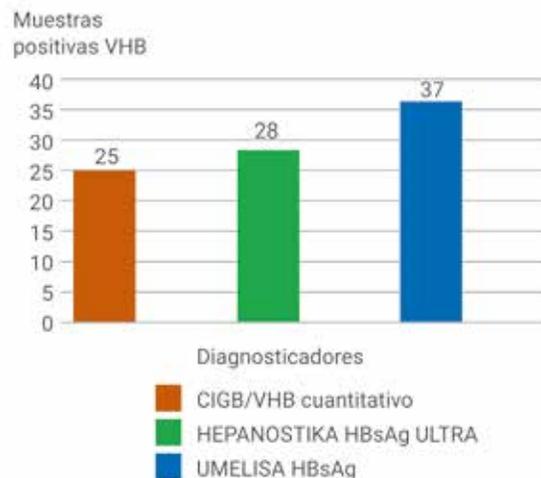


Fig. 2 - Muestras positivas al VHC analizadas por diferentes diagnosticadores.

DISCUSIÓN

Los diagnosticadores constituyen un elemento fundamental en los laboratorios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades. El riesgo que pudiera acarrear un

resultado analítico erróneo ha conducido a las Autoridades Reguladoras Nacionales a clasificar los diagnosticadores atendiendo a su potencialidad para causar daño al individuo y a la comunidad, en caso de producirse algún fallo en su desempeño.⁽¹¹⁾ El empleo de materiales de referencia como Paneles de Referencia producidos por la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones reconocidas son fundamentales para monitorear aspectos de la función de un diagnosticador o sus componentes durante la evaluación del desempeño de estos. Entre los usos más importantes de los paneles está la verificación analítica de los lotes de los diagnosticadores antes del proceso de comercialización. Esta verificación garantiza que cumplan con las especificaciones descritas por el fabricante.⁽¹²⁾ El suministro limitado de los Paneles de Referencia y su alto costo limita su utilización en el trabajo de rutina del laboratorio, por lo que fue necesario confeccionar paneles *in house* para la verificación analítica de lotes de diagnosticadores para hepatitis B y hepatitis C.

En nuestro estudio, del total de muestras colectadas reactivas al HBsAg el 41 % resultó positivas en todos los ensayos realizados. El porcentaje de muestras reactivas es superior a lo publicado por Kwon y otros; en ese estudio solo el 11 % de las muestras colectadas resultaron reactivas al VHB en los 4 inmunoensayos realizados.⁽⁷⁾ Para confirmar la presencia del ADN del VHB en las muestras se utilizó el PCR en tiempo real CIGB/VHB en el cual se consideran confiables valores superiores a las 250 copias/mL.⁽⁹⁾ Para contar con muestras con concentraciones menores hay que realizar diluciones de las muestras puras en muestras de plasma no reactivas con cálculos de relación cercanos a 0 o utilizar métodos de ensayos con límites de detección inferiores. También se utilizó el diagnosticador Cobas® TaqScreen MPX Test versión 2.0 que es un ensayo de PCR en tiempo real que permitió detectar la presencia de ADN del VHB y descartar la presencia en las muestras del VHC y VIH.^(12,13)

De las 68 muestras colectadas reactivas a anticuerpos anti-VHC, el 38,6 % resultó positiva en todos los ensayos realizados, valor similar al obtenido para las muestras reactivas a HBsAg. Para confirmar la presencia del ARN del VHC en las muestras se utilizó el estuche comercial UMELISA HCV Cualitativo para el cual el límite de detección resultó igual a 101,7 UI/mL.⁽¹⁰⁾ En este caso también se corroboró la presencia del ARN de VHC mediante el ensayo Cobas® TaqScreen MPX Test versión 2.0 y la ausencia del VHB y VIH en las muestras.^(12,13)

Para cumplir con las Especificaciones Técnicas Comunes de la Comunidad Europea es necesario realizar estudios adicionales para identificar genotipos, subtipos y mutantes en las muestras que conforman los paneles.⁽¹⁴⁾

Como resultado de este trabajo podemos concluir que el Laboratorio de Diagnosticadores del CECMED cuenta con tres paneles de plasma para realizar la verificación analítica de estuches diagnósticos para la detección de los VHB y VHC y de esta forma dar cumplimiento a la Regulación D 60-2018, Liberación de lotes de Diagnosticadores del CECMED.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los trabajadores del Banco Provincial de Sangre de La Habana, a los trabajadores del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana y a los trabajadores del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CECMED. Regulación No. 50-2012. Clases de riesgo de los diagnosticadores. La Habana: CECMED; 2012. [Acceso 25/01/2020]. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_50-12.pdf
- CECMED. Regulación D 60-2018. Liberación de lotes de diagnosticadores. La Habana: CECMED; 2018. [Acceso 25/01/2020]. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_ll_diagnosticadores_0.pdf
- Instrucciones para el uso del producto UMELISA HBsAg Plus. Centro de Inmunoensayo (CIE). 3.ª ed. La Habana; 2016. [Acceso 25/01/2020]. Disponible en: <http://www.tecnosuma.com/Informacion/htm/UM2031.htm>
- Instrucciones para el uso del producto UMELISA HCV. Centro de Inmunoensayo (CIE). 3.ª ed. La Habana; 2016. [Acceso 25/01/2020]. Disponible en: [http://www.tecnosuma.com/Informacion/Inserts%20\(PDF\)/UMELISA%20HCV.pdf](http://www.tecnosuma.com/Informacion/Inserts%20(PDF)/UMELISA%20HCV.pdf)
- Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen LA, Lau TY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. Nature Reviews Disease Primers. 2018 [Acceso 25/01/2020];4:1-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29877316/>
- Vladimir Morozov, SL. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. World J Hepatol. 2018 [Acceso 25/01/2020];10(2):186-212. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838439/>
- Kwon SY, Choa NS, Choa YJ, Yoona KW, Choia KY, Parka JS, et al. Establishment of an HBsAg mixed titer performance panel and HBsAg working standard for quality control of HBsAg diagnostic kits in Korea. J Clinical Virology. 2010 [Acceso 25/01/2020];48:109-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347609/>
- Montoro E, Moquete E. Manual de procedimientos de bioseguridad en el transporte de muestras biológicas en la Red Pública de Servicios. Código: PRO-TMR-003. Santo Domingo; 2014. p. 1-35. [Acceso 25/01/2020]. Disponible en: http://siapsprogram.org/wp-content/uploads/2015/01/2_Manual-Bioseguridad-en-Transporte-de-Muestras1.pdf
- Aguiar J, Rodríguez L, León Y, Freya F, Silva JA, Montalvo MC, et al. Hepatitis B virus DNA quantification using a cost effective and simple real time PCR in Cuban carriers. JIDT. 2014 [Acceso 25/01/2020];2:49-58. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/315357220_Hepatitis_B_Virus_DNA_Quantification_Using_a_Cost_Effective_and_Simple_Real_Time_PCR_in_Cuban_Carriers
- Instrucciones para el uso del producto UMELOSA HCV Cualitativo. Centro de Inmunoensayo (CIE). 2.ª ed. La Habana; 2012.
- CECMED. Regulación D-08-13. Requisitos para la autorización de comercialización de los diagnosticadores. La Habana: CECMED, 2013. [Acceso 25/01/2020]. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_ll_diagnosticadores_0.pdf
- Technical Guidance Series (TGS) for WHO Prequalification - Diagnostic Assessment Panels for quality assurance and quality control of in vitro diagnostic medical devices. World Health Organization; 2017. [Acceso 25/01/2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259408/WHO-EMP-RHT-PQT-2017.10-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Instructions for use Cobas TaqScreen MPX Test, version 2.0 for use with the cobas s 201 system. Roche Molecular Systems, Inc.; 2019. [Acceso 25/01/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cobas-taqscreen-mpx-test-version-20-use-cobas-s-201-system>
- Especificaciones Técnicas Comunes (ETC) para productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*. (2009/108/CE). La Habana; 2019. [Acceso 25/01/2020]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009D0108&from=DE>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Angélica García Arechavaleta <https://orcid.org/0000-0001-7008-4308>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Desarrollo y validación de la aplicación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final y su aprobación.

Elva Carmona Toledo <https://orcid.org/0000-0002-8274-0824>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos y redacción del borrador del artículo. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ananidia Rivero Duperey <https://orcid.org/0000-0002-4887-5039>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos, creación de la base de datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Diana Bebelagua Cruz <https://orcid.org/0000-0002-4776-1064>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos, creación de la base de datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

María del Carmen Reyes Vega <https://orcid.org/0000-0001-5301-560X>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos, creación de la base de datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Carmen Fernández Molina <https://orcid.org/0000-0001-6296-9712>: Desarrollo y validación de la aplicación. Análisis e interpretación de los datos, creación de la base de datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.



Comunicación breve

Reglamentación de la Autoridad Reguladora Cubana e implementación de estándares internacionales reconocidos

Regulation of the Cuban Regulatory Authority and implementation of recognized international standards

Celeste Aurora Sánchez González^{1*}

Resumen

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) de Cuba como Autoridad Reguladora Nacional de medicamentos (ARN) cuenta con una tradición en la elaboración de pautas propias, para lo cual emplea referentes externos, fundamentalmente de la Organización Mundial y Panamericana de la Salud, con las que mantiene permanente colaboración, con los que colabora en el desarrollo de modelos regionales y globales. Esta comunicación tiene como objetivo mostrar el estado de implementación en el CECMED de los lineamientos del Consejo Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) hasta noviembre del 2019. El diagnóstico formó parte de las acciones posteriores a su incorporación en el ICH en noviembre del 2016 en condición de Observador. Este paso marcó un ascenso en el conocimiento, la interpretación y el manejo de las tendencias promovidas por esa organización, así como en la proyección del mejoramiento de las normativas nacionales y de su convergencia con el ICH. El reconocimiento diagnosticado de las guías de calidad, seguridad, eficacia y multidisciplinarias fue satisfactorio (más del 50 %). Se expone la perspectiva de incremento, en beneficio de la madurez del CECMED y del sistema regulador que gerencia, con una positiva repercusión en la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano que se fabrican en el país y de los que se importan para su empleo en el Sistema Nacional de Salud.

Palabras clave

implementación; estándares de avanzada; regulación de medicamentos

Keywords

implementation; advanced standards; drug regulation

Abstract

The Center for State Control of Drugs and Medical Devices (CECMED) of Cuba as the National Regulatory Authority for medicines (ARN) has a tradition in the elaboration of its own guidelines, for which it uses external references, mainly from the World Health Organization and Pan American Health Organization, with which it maintains permanent collaboration, and collaborates in the development of regional and global models. This communication aims to show the status of implementation in CECMED of the guidelines of the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products for Human Use (ICH) until November 2019. The diagnosis was part of the actions after its Incorporation into the ICH in November 2016 as an Observer. This step marked an ascent in the knowledge, interpretation and management of the tendencies promoted by that organization, as well as in the projection of the improvement of national regulations and their convergence with the ICH. Diagnosed recognition of the quality, safety, efficacy and multidisciplinary guidelines was satisfactory (more than 50%). The prospect of increase is exposed, in benefit of the maturity of CECMED and the regulatory system that it manages, with a positive impact on the quality, safety and efficacy of medicines for human use that are manufactured in the country and those that are imported for employment in the National Health System.

Recibido: 25/08/2020

Aceptado: 28/09/2020

INTRODUCCIÓN

Los estándares de calidad, seguridad y eficacia que se aplican a la evaluación y el control de las funciones y productos comprendidos en el alcance de la Autoridad Reguladora de Medicamentos cubana (ARN), el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) han tomado en cuenta históricamente las condiciones específicas y el contexto de salud del país, así como los avances científicos y las tendencias internacionales de avanzada.

Esta ARN cuenta con una tradición en la elaboración de pautas propias para responder a necesidades específicas, así como de participación en el desarrollo de modelos regionales y globales. Por ello, no puede ser calificada como receptora de estándares, con el criterio de limitarse solamente a la adherencia, en la medida de las posibilidades, a los patrones internacionales. En estudios realizados, la inconsistencia que genera asimilar lineamientos ya conformados sin tomar parte en su desarrollo, se ha identificado como un problema crítico común para los sistemas de seguridad de productos médicos en países menos desarrollados,⁽¹⁾ lo que no constituye el caso particular de Cuba.⁽¹⁾

A manera de ilustración procede citar la activa contribución de la ARN a tareas reguladoras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Panamericana de la Salud (OPS), como el desarrollo de documentos normativos, procedimientos metodológicos y formación de capacidades.

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: evareg@cecmecd.cu; sanchez.celeste@gmail.com

CECMED y la Organización Mundial y Panamericana de la Salud

Desde su fundación, el CECMED ha considerado como la primera referencia reguladora externa, las recomendaciones y regulaciones promulgadas por la OMS/OPS, seguidas de las de otras organizaciones similares y de las emitidas por autoridades de vanguardia.

El CECMED ha evidenciado su compromiso y activa participación en el establecimiento de los estándares promovidos por la OMS mediante diferentes vías, entre las que se destacan la evaluación y el envío de comentarios a los borradores de regulaciones en circulación para consulta, la participación en reuniones consultivas, el aporte de expertos para evaluaciones presenciales y virtuales de otras autoridades, el desarrollo de acciones de capacitación, la integración de grupos de trabajo internacionales, la precalificación de medicamentos y la participación en varias de sus publicaciones especializadas sobre estos temas.^(2,3)

Dentro de la OPS, como rama de la OMS en la Región, el CECMED se ha distinguido por su contribución al programa para el fortalecimiento de los sistemas reguladores y el desarrollo de herramientas de evaluación, ha coordinado el Grupo de Trabajo de Vacunas y ha participado en los Grupos de Farmacovigilancia, Registro y de Promoción de Medicamentos, como ejemplos de sus diversas intervenciones.

En la actualidad, el CECMED forma parte de la coordinación de dos proyectos aprobados a finales del 2017 por el Comité Directivo de la OPS. El primero en conjunto con la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA), sobre la evaluación de los requerimientos del Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) en los procesos de registro de medicamentos en la Región,^(4,5) y el segundo como punto focal para la contención de la resistencia antimicrobiana en el marco regional y global.

CECMED y el Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano

Desde noviembre del 2016, la Asamblea del Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) aceptó la incorporación del CECMED en la categoría de Autoridad legislativa o administrativa como Observador.⁽⁶⁾ Este proceso estuvo precedido de la autoevaluación del cumplimiento satisfactorio de los tres lineamientos básicos del ICH establecidos, dos en la categoría de Calidad (Q, por sus siglas en inglés) y uno en la de Eficacia (E, por sus siglas en inglés), a saber:

- Q1A: Estudios de Estabilidad para Nuevas Sustancias y Productos (*Stability Testing of New Drug Substances and Products*) 2003;
- Q7: Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Ingredientes Farmacéuticos Activos (*Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients*) 2000 y
- E6(R1): Buenas Prácticas Clínicas (*Good Clinical Practice*) 1996.

A partir del ingreso al ICH se aplicó una estrategia para profundizar en sus guías y explorar opciones para incrementar su empleo. Se creó un grupo de trabajo integrado por la industria farmacéutica nacional (BIOCUBAFARMA) y el CECMED, el cual realizó un diagnóstico del cumplimiento de los estándares del ICH a partir de la revisión de todos sus lineamientos en etapa de implementación, para las categorías de Calidad, Seguridad (S, por sus siglas en inglés), Eficacia

y Multidisciplinarias (M, por sus siglas en inglés). También evaluó las acciones en curso para asimilar tópicos específicos como el referido al Documento Técnico Común Electrónico (eCTD, por sus siglas en inglés) y guías que aún se encuentran en etapa de consulta.^(7,8,9) El grupo realizó una verificación del reconocimiento y la aceptación de los estándares del ICH en las regulaciones para medicamentos de uso humano vigentes en el país, incluyendo los específicos para los productos biológicos y biotecnológicos.

En este estudio se concluyó que, hasta noviembre del 2019, los niveles porcentuales de implementación de estas regulaciones, para las que ya se adoptó por los miembros del ICH el acuerdo de adopción de la guía armonizada y se encuentran en implementación, fueron satisfactorios y similares a los alcanzados por varias organizaciones que ostentan la condición de Miembros, al compararse con los valores publicados en el apartado de implementación de su página web.⁽¹⁰⁾

Los valores obtenidos fueron los siguientes:⁽¹¹⁾

- para los lineamientos de Calidad, 62 %;
- para los lineamientos de Seguridad, 50 %;
- para los lineamientos de Eficacia, 59 % y;
- para los lineamientos Multidisciplinarios, 59 %.

En la figura se ilustran en cifras los niveles de reconocimiento diagnosticados. Se observa que como mínimo el 50 % de los lineamientos del ICH están incluidos en la reglamentación para medicamentos de uso humano en todas las categorías. Estos resultados ponen de manifiesto que en Cuba puede considerarse como bueno el nivel de implementación, al ser comparado con el cumplimiento por otros miembros.

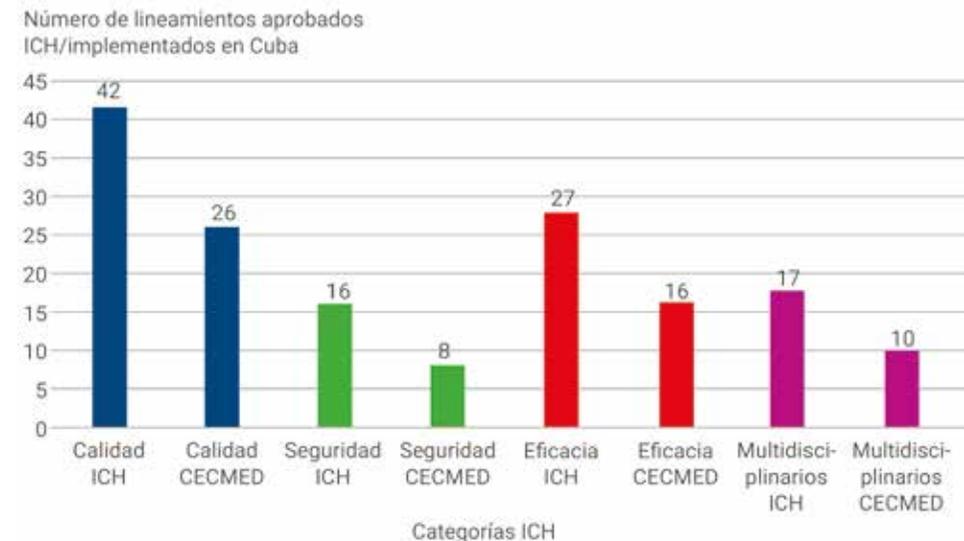


Fig. - Implementación por parte del CECMED de los lineamientos del Consejo Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) según la categoría.

La evaluación de las posibilidades de incorporación y de la adopción de los lineamientos del ICH en las regulaciones nacionales forma parte de los objetivos estratégicos 2020 del CECMED y se acometen diversas acciones en unión con la industria, para incrementar el porcentaje de implementación actual y en el futuro, como el análisis de los lineamientos en consulta, de los nuevos tópicos a regular y la selección de posibles expertos para integrar grupos de trabajo del ICH.

Estos elementos permiten concluir que la incorporación del CECMED al ICH marcó un ascenso en el conocimiento, la interpretación y el manejo de las direcciones y tendencias promovidas por esa reconocida organización internacional, así como en la proyección del mejoramiento de las normativas nacionales y de su convergencia con las del ICH. El impacto positivo en la madurez de la ARN cubana y del sistema regulador que gerencia, repercute en el respaldo de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano que se fabrican en el país y de los que se importan para su empleo en el Sistema Nacional de Salud.

Agradecimientos

La autora desea hacer público su reconocimiento al Grupo de Trabajo BioCubaFarma-CECMED que se ha enrolado en los estudios que han hecho posible mostrar estos resultados preliminares y, en particular, a las MSc. Jinnay Rodríguez, Katuska Galardi y Liliet Machet, de Asuntos Regulatorios del Centro de Inmunología Molecular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Academy of Sciences. Ensuring Safe Foods and Medical Products through Stronger Regulatory Systems Abroad. National Academy of Sciences; 2012. [Access 05/11/2019]. Available from: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=13296&page=2 and 3
2. Sánchez C, Hernández C. Apoyo a Empresas Farmacéuticas Latinoamericanas para precalificar sus medicamentos por la OMS. Función del Centro para el Control Estatal de los Medicamentos. Editorial. Rev Cubana Farmacia. 2009 Oct-Dic;43(4).
3. WHO. The Blue Book. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A Manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs). WHO; 2011.
4. OPS. PRAIS Plataforma Regional de Acceso e Innovación para las Tecnologías de Salud. [Acceso 05/11/2019]. Disponible en: prais.paho.org/stage/#/home/circuitos/detailRoot?cod=357
5. WHO. 18th ICDRA. Workshop 2: Certification of Pharmaceutical Products: Is it still "fit for Purpose" in a modern environment. PANDRH's Project "Assessing CPP requirements for drug registration processes in the Region of the Americas, towards more timely access to medicines and more convergent regulatory approaches". Dublin, Ireland, September 3-7, 2018.
6. Sánchez C. El CECMED de Cuba como Observador en el actual Consejo Internacional de Armonización Farmacéutica ICH. Contribución Especial. Anuario Científico CECMED. 2017 [Acceso 02/11/2019];15:7-8. Disponible en: http://www.Cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/nuevo_anuario_del_Cecmed_2017_0.pdf

7. Sánchez C. Memorias de SIGESTIC'2019. Encuentro sobre sistemas de gestión para las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones. "Estándares electrónicos internacionales en la regulación para el registro de medicamentos de uso humano." Varadero, septiembre de 2019.
8. Sánchez C. Memorias de Inmunopharmacology/Vaccipharma 2017. Presentación oral "Incorporation of CECMED in ICH. Impact over regulation for registration of biologicals". Varadero, June 28th. 2017.
9. Sánchez C. Memorias de IDIFARMA. Taller Bioequivalencia y Biosimilares. Impacto regulador nacional de consulta ICH M9 "Bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica". Palacio de Convenciones, La Habana, 3-7 diciembre de 2018.
10. www.ich.org. ICH Guideline Implementation. Página web. [Acceso 25/10/2019]. Disponible en <https://www.ich.org/page/ich-guideline-implementation>
11. Sánchez C, Rodríguez J, Galardi J, Matech L. Memorias de Biomit 2019. Panel "Alignment of Regulation for Cuban Biotech Products with ICH Standards." Hotel Meliá Las Dunas, Cayo Santa María, Villa Clara, 19 al 25 de noviembre de 2019.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existen conflictos de intereses.

Celeste Aurora Sánchez González <https://orcid.org/0000-0002-8989-8667>



Artículo original de investigación

Caracterización de la seguridad del uso de los medicamentos en los ancianos

Characterization of the safety of drug use in the elderly

Olivia Alegret Marquez,^{1*} Roselí Robaina González,¹ Gledys Reynaldo Fernández²

Resumen

Palabras clave

antecedentes patológicos personales; farmacovigilancia; reacciones adversas a medicamentos; ancianos

Introducción: Los medicamentos son un recurso vital para el tratamiento de enfermedades, pero al mismo tiempo constituyen un problema de salud a nivel mundial, en particular debido a las reacciones adversas en las personas de la tercera edad. En Cuba, existen escasos estudios de reporte directo en este grupo de edad. **Objetivo:** Caracterizar la seguridad con el uso de los medicamentos por ancianos en casas de abuelos del municipio Centro Habana, durante el primer semestre de 2018. **Métodos:** El estudio se realizó en dos etapas: una cualitativa para evaluar percepción de riesgo (técnica de grupo focal) y otra cuantitativa, observacional, descriptiva y transversal de farmacovigilancia activa. Se estudió el consumo de medicamentos de 53 ancianos de las tres casas de abuelos del municipio Centro Habana, entre enero y mayo del 2018. Los productos farmacéuticos consumidos eran del Cuadro Básico de Medicamentos. Todos los reportes de reacciones adversas se obtuvieron de manera directa y cumplieron con los requisitos de las normas y procedimientos de farmacovigilancia. **Resultados:** Se mostró percepción de riesgo en el uso de tratamientos con fármacos. Se obtuvo un 35,85 % de sospechas de reacciones adversas. Las notificaciones predominaron en las mujeres (75,68 %) con antecedentes patológicos personales. La principal manifestación fue la erupción cutánea y el insomnio. El sistema de órganos más afectado fue el Nervioso Central (35,14 %), así como el principal fármaco sospechoso detectado la penicilina rapilenta (13,51 %). Las reacciones leves, frecuentes y probables predominaron con 64,86 %, 62,16 % y 51,35 % de incidencia, respectivamente. Se detectaron cuatro eventos no descritos en la literatura. **Conclusiones:** Se concluyó que, aunque los participantes mostraron percepción de riesgo, existe necesidad de recibir información. El reporte directo por pacientes genera información de interés al Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

²Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: olivia6195@gmail.com

Keywords

personal medical history, pharmacovigilance, adverse drug reactions; seniors

Abstract

Introduction: Medicines are a vital resource for the treatment of diseases, but at the same time they constitute a health problem worldwide, in particular due to adverse reactions in the elderly. In Cuba, there are few direct report studies in this age group. **Objective:** To characterize the safety with the use of medicines by the elderly in grandparents' houses of the Centro Habana municipality, during the first semester of 2018. **Methods:** The study was carried out in two stages: a qualitative one to assess risk perception (focus group technique) and another quantitative, observational, descriptive and cross-sectional active pharmacovigilance. The drug consumption of 53 elderly people from the three grandparents' houses of the Centro Habana municipality was studied between January and May 2018. The pharmaceutical products consumed were from the Basic Table of Medications. All reports of adverse reactions were obtained directly and met the requirements of pharmacovigilance standards and procedures. **Results:** Risk perception was shown in the use of drug treatments. A 35.85% suspicion of adverse reactions was obtained. Notifications predominated in women (75.68%) with a personal pathological history. The main manifestation was skin rash and insomnia. The most affected organ system was the Central Nervous System (35.14%), as well as the main suspected drug detected, rapid acting penicillin (13.51%). Mild, frequent and probable reactions predominated with 64.86%, 62.16% and 51.35% incidence, respectively. Four events not described in the literature were detected. **Conclusions:** It was concluded that, although the participants showed a perception of risk, there is a need to receive information. The direct report by patients generates information of interest to the Cuban Pharmacovigilance System.

Recibido: 23/07/0000
Aceptado: 25/09/0000

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son un recurso vital para el mantenimiento de la salud y el incremento de la esperanza de vida de las personas, y se requieren para curar, aliviar, prevenir o diagnosticar una enfermedad. Al mismo tiempo, constituyen un problema de salud a nivel mundial si no se utilizan de manera racional ni se les da un seguimiento adecuado, luego de salir al mercado. Por esta razón, siempre se debe velar, analizar e investigar que el beneficio al usarlos sea mayor que el riesgo.

La población sufre considerables problemas por reacciones adversas a medicamentos (RAM), a pesar del conocimiento que ya se tiene sobre este tema. Estas se definen como cualquier respuesta a un fármaco que sea nociva y no intencionada, que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.⁽¹⁾

Las RAM representan un problema de salud al estar asociadas con elevadas tasas de morbilidad, mortalidad e insuficiente cumplimiento de los tratamientos.⁽²⁾ Además, generan eminentes

costos y se ubican dentro de una de las primeras causas de muerte en algunos países.⁽³⁾ En el caso específico de los Estados Unidos, representan la sexta causa de muerte.^(4,5)

Los organismos de farmacovigilancia (Fv) de cada país intervienen, mediante la notificación y la educación sobre el uso de los fármacos. La farmacovigilancia se define como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, consideración y prevención de efectos adversos y todos los otros problemas relacionados con la medicación.⁽⁶⁾

La tabla 1 muestra los factores que pueden estar asociados a la aparición de las RAM, ya que pueden modificar la respuesta al fármaco.

Tabla 1 - Factores que pueden estar asociados, influir o determinar la intensidad de las RAM

Factores relacionados con el fármaco	Factores relaciones con el paciente
Dosis	Edad
Forma farmacéutica	Sexo
Vía de administración	Genética
Interacciones	Nutrición
	Enfermedades

En el caso de los ancianos, son más propensos a sufrir RAM con mayor susceptibilidad, por el deterioro de las funciones del organismo o enfermedades asociadas, características a las que se une la polimedición.⁽⁸⁾ Además, por una parte, las particularidades farmacocinéticas del medicamento pueden variar, en relación con otros grupos etarios, modificando su acción,^(7,9,10) y, por otra parte, las personas de la tercera edad no se incluyen en los ensayos clínicos, por lo que la realización de estudios de Fv en ellos es de vital necesidad.⁽¹¹⁾

En Cuba, existe una tendencia al aumento de la esperanza de vida y hay datos que aseguran un valor de 82,3 años aproximadamente para el 2025.^(12,13) Por esta razón, es más necesario aún este tipo de estudios.

En el mundo se ha ido poniendo en práctica sistemas de Fv que aseguran tener mecanismos para la evaluación y el control del nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos; por ejemplo, en el 2006, el Consejo Europeo en la Declaración de Varsovia sobre la seguridad del paciente aconsejó desarrollar programas específicos para la Fv.⁽¹⁴⁾ También se inició la recogida de información directa de pacientes con sospechas de RAM.^(14,15,16) Las informaciones de los pacientes demostraron ser más ricas en sus descripciones de conductas y sentimientos, así como se logró obtener más datos respecto a las consecuencias de la aparición de estas, con respecto a las que proceden de los profesionales sanitarios.⁽¹⁷⁾

En Cuba, en el año 2008, se implementó un sistema de notificación espontánea (pasiva) de RAM por parte de los pacientes.⁽¹⁸⁾ Posteriormente, se hizo necesario combinar métodos de vigilancia activa con la notificación pasiva en el país. De modo que el Departamento de Vigilancia Post-comercialización del CECMED junto con la Red de Farmacoepidemiología crearon un

sistema de vigilancia activa de medicamentos en el año 2014,⁽¹⁸⁾ y recopilaron así información sobre cada producto que se encuentra en el mercado.^(19,20)

Las investigaciones realizadas sobre el reporte directo de RAM por pacientes son escasas en Cuba, solo se cuenta con tres estudios sobre RAM notificadas por pacientes: uno en la provincia de Guantánamo, desarrollado durante el 2010,⁽²¹⁾ otro en la provincia de Pinar del Río en el 2014⁽⁸⁾ y un tercero en el municipio de Playa en la provincia La Habana en año 2016.⁽³⁾

En este estudio se seleccionó para investigar el municipio de Centro Habana, ya que en el periodo estudiado, contaba con 26 875 habitantes con edades de 60 años y más, por lo que es uno de los cinco municipios de La Habana con población más envejecida.⁽²²⁾ Además, cuenta con el mayor número de casas de abuelos,^(22,23) en las cuales no se había realizado con anterioridad una caracterización de las RAM reportadas de forma directa y se desconocía su percepción de riesgo respecto al uso de los fármacos. El objetivo del presente estudio es, por lo tanto, caracterizar la seguridad con el uso de los medicamentos en ancianos de las casas de abuelos del municipio Centro Habana, provincia La Habana.

MÉTODOS

El estudio se realizó en dos etapas. En la primera se efectuó una investigación cualitativa a partir de la técnica de grupo focal y en la segunda se ejecutó un análisis cuantitativo del tipo observacional, descriptivo y transversal de Fv activa basado en la notificación directa de sospechas de RAM por personas de la tercera edad. Este estudio forma parte del proyecto titulado *Vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos en el accionar de la autoridad reguladora en Cuba*, del Ministerio de Salud Pública de Cuba.

El universo de estudio lo constituyeron los 53 ancianos de las tres casas de abuelos del municipio Centro Habana, provincia La Habana, Cuba. La investigación se desarrolló de enero a mayo del año 2018. Las personas que formaron parte del estudio consumieron productos farmacéuticos del Cuadro Básico de Medicamentos. Todos los reportes de RAM que se incluyeron en la investigación se obtuvieron de manera directa. Los reportes comprendidos para el estudio cumplieron con los requisitos mínimos de las normas y procedimientos de Fv: un paciente identificable, uno o varios principios activos o medicamentos sospechosos, una o varias sospechas de efectos adversos, fecha de inicio y fin del tratamiento, así como la fecha de inicio y fin de la reacción adversa.⁽²⁴⁾

Se empleó la técnica de revisión bibliográfica y documental. Después de tener identificado el problema, se realizó una búsqueda de información en bases de datos, tales como Infomed, Multimed y Pubmed.

En la primera etapa del estudio (investigación cualitativa), con el objetivo de explorar la percepción del riesgo que tienen los ancianos con el uso de medicamentos, se empleó la técnica de los grupos focales. Para ello se siguieron los pasos propuestos por Escobar y otros,⁽²⁵⁾ Llanes,⁽²⁶⁾ Sampieri y otros,⁽²⁷⁾ así como los de Robaina.⁽³⁾

Para llevar a cabo la actividad, se utilizaron locales confortables con acceso solo para los participantes y el equipo de investigación. Para explorar la percepción de riesgo en cuanto al uso de los medicamentos, se confeccionó una guía, la cual cumple con las características propuestas por Escobar y otros⁽²⁵⁾ y Sampieri y otros⁽²⁷⁾ y fue validada por criterios de expertos. Una vez

recogidos todos los datos, las experiencias del grupo se resumieron según la guía de preguntas, en tres categorías fundamentales: uso de medicamentos, percepción y automedicación.

En la segunda etapa del estudio (cuantitativa), la investigadora proporcionó el modelo 33-36-03, planilla aprobada por el MINSAP para la notificación de sospecha de efectos no deseados por pacientes. Después de proporcionarles la planilla a los ancianos, se aclararon las dudas durante la notificación.

Luego de recolectada la información y ser procesada, se tuvo en cuenta de que los datos de identidad personal tuvieran un carácter confidencial. De esta manera, se caracterizó a los ancianos de acuerdo con los grupos de edad, el sexo, los antecedentes patológicos personales y la cantidad de medicamentos consumidos. Se detectaron los principales tipos de reacción adversa, los principales sistemas de órganos afectados, el principal fármaco sospechoso y el principal grupo farmacológico. Los eventos detectados fueron caracterizados según la intensidad, la imputabilidad y la frecuencia de acuerdo con la Drug Information for the Healthcare Professional.

En la etapa cuantitativa, se procesó la información en la base de datos de reporte directo de RAM por los ancianos. En el análisis de las variables se emplearon las medidas de frecuencia absoluta y relativa, así como las medidas de tendencia central.

Se tuvieron en cuenta los principios básicos de la ética, el respeto y la autonomía de las personas. Toda la investigación se realizó con el consentimiento de las personas que intervinieron, así como con la autorización de los centros donde se realizó el estudio y de la Dirección Municipal de Salud de Centro Habana.

El estudio estuvo diseñado para recoger información de los efectos adversos sin modificar el curso de la práctica clínica habitual ni hacer daño a la salud de los participantes. Se notificó cualquier padecimiento expresado y se incrementó su percepción de riesgo; esto posibilitó la prevención de la ocurrencia de RAM.

RESULTADOS

Determinación de la percepción del riesgo en el uso de los medicamentos en los ancianos

Los 30 participantes expresaron libremente sus experiencias y mostraron agradecimiento e interés al estar involucrados en el estudio. Expresaron que para ellos es muy necesario la obtención de conocimientos sobre el uso adecuado de medicamentos, debido a que sus enfermedades propician, en muchos casos, la práctica de la polifarmacia. Mostraron que tenían percepción del riesgo en el uso de estos, pero a pesar de ello practicaban la automedicación y presentaban desconocimiento acerca de la notificación de las RAM. Sin embargo, una parte de ellos planteaba que no tomaban más de los que les son prescritos por su médico, aunque sus expresiones reflejaron que la automedicación puede ser una práctica frecuente.

Descripción de los ancianos y caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportadas

Durante las visitas, se trabajó con la totalidad de los ancianos que asistían a las casas de abuelos, para un total de 53. Predominaron los ancianos de sexo femenino (69,8 %) y del rango de

edad entre 80 y 84 años (Fig. 1). El 100 % padecía de antecedentes patológicos personales (APP) y consumía medicamentos, cuyas cantidades se muestran en la Tabla 2.

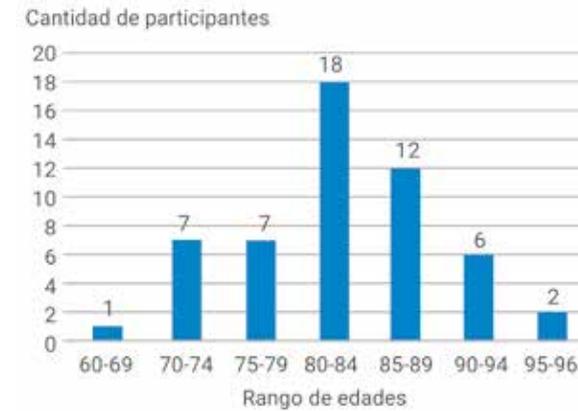


Fig. 1 - Distribución de participantes según los rangos de edades. Centro Habana, 2019. n=53 ancianos.

Tabla 2 - Distribución de participantes según la cantidad de medicamentos consumidos

Cantidades de medicamentos consumidos	Cantidad de ancianos consumidores
Hasta 2	21
Entre 3 y 4	17
Más de 4	15

El 64,1 % de los ancianos reportaron RAM. Entre los participantes que reportaron, el rango de edad más frecuente fue de 80-84 años con un total de 11 (57,89 %). Las mujeres reportaron más RAM con un 84,2 %. El 100 % de las personas con reportes presentaban APP: predominaron hipertensión arterial que afectó a 17 (89,5 %) y la diabetes mellitus tipo II con 10 (52,6 %), lo cual es un factor de riesgo para esta población, pues una mayor comorbilidad aumenta la aparición de RAM y otros. El 73,7 % de los participantes con reportes de RAM tenía más de un antecedente patológico personal.

Debido a la comorbilidad que presenta esta población, el consumo de medicamentos en ellos es alto: el 68,4 % de los que reportaron RAM consumían más de cuatro.

El número de RAM identificadas fue 37 para los 19 que reportaron sospechas. La distribución de las RAM según su tipo se refleja en la figura 2.

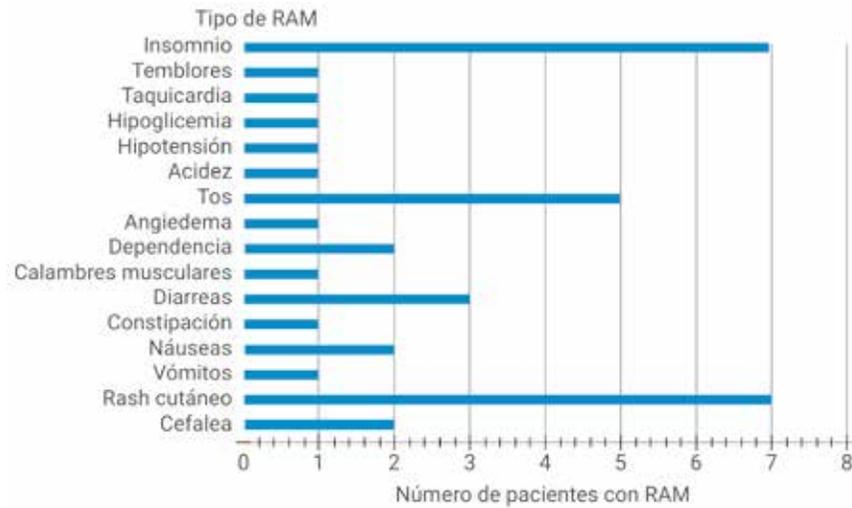


Fig. 2 - Distribución de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según su tipo. Centro Habana, 2019. n=53 ancianos.

Las mayores incidencias fueron la erupción cutánea y el insomnio con siete reportes (18,9 %) cada una, así como la tos que se manifestó en el 13,5 %.

Del total de RAM, el 35,1 % fueron efectos adversos que afectan al sistema nervioso central (SNC). La distribución del efecto sobre otros sistemas de órganos aparece en la figura 3.



Fig. 3 - Distribución de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según el sistema de órganos afectado. Centro Habana, 2019. n=53 ancianos.

Se notificó supuestas RAM de 25 medicamentos sospechosos. Predominó la penicilina rapilenta (13,5 %), el enalapril (10,8 %), el captopril y el clordiazepóxido tuvieron tres reportes cada uno, mientras que la glibenclamida tuvo dos reportes. Para los demás fármacos sospechosos hubo un reporte de RAM en cada caso. Los principales grupos farmacológicos que incidieron fueron los antihipertensivos (21,6 %), antibacterianos (16,2 %) y anticonvulsivos (10,8 %).

Hubo grupos farmacológicos reportados con un mismo tipo de reacción adversa, en este caso se cita al insomnio (Tabla 3). Este evento es común debido a que muchos de estos fármacos afectan tanto el sueño nocturno como la vigilia.

Tabla 3 - Grupos farmacológicos que dieron lugar a la reacción adversa de tipo insomnio

RAM manifestada	Grupos farmacológicos
Insomnio	Antiparkinsoniano
	Anticonvulsivante
	Analgésico opioide
	Broncodilatador
	Antidepresivo

La caracterización de las RAM respecto a la intensidad fue leve (64,8 %) o moderada (35,1 %), no hubo reportes de RAM de graves durante el estudio; la frecuencia y la imputabilidad se muestran en las figuras 4 y 5, respectivamente.



Fig. 4 - Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según su frecuencia. Centro Habana, 2019. n=53 ancianos.

Según la frecuencia, se detectaron RAM no descritas que fueron la erupción cutánea ocasionada por el fármaco meclozina, acidez por el ácido acetil salicílico, hipotensión como consecuencia del amlodipino y taquicardia por el dinitrato de isosorbida. Estas no aparecen en el Formulario Nacional de Medicamentos, lo cual es un dato relevante para la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV), pues ayuda a aumentar la seguridad en el uso de estos y es importante tenerlas en cuenta para investigar.

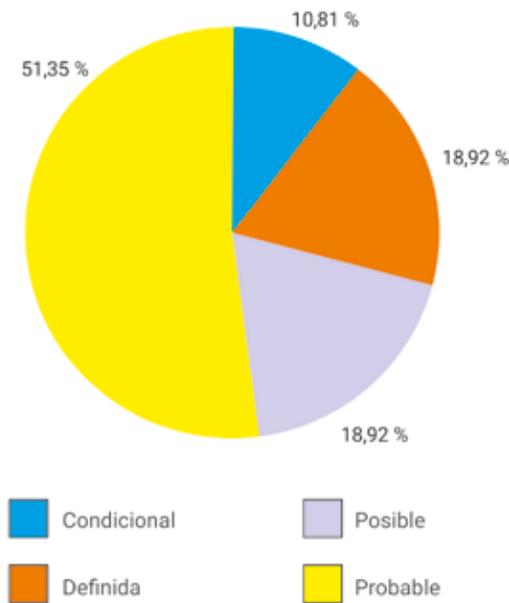


Fig. 5 - Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según la imputabilidad. Centro Habana, 2019. n=53 ancianos.

DISCUSIÓN

Determinación de la percepción del riesgo en el uso de los medicamentos en los ancianos

A partir de los resultados obtenidos, se puede apreciar que la toma de medicamentos prescritos por varios médicos es una práctica común debido a la comorbilidad en esta población. En el estudio de Gómez se expone que habitualmente los adultos mayores reciben prescripciones de varios médicos.⁽²⁸⁾ De este modo, puede apreciarse como se asemejan estos resultados a otros obtenidos.

A raíz de los datos obtenidos, se considera que existe necesidad de incrementar los conocimientos sobre las reacciones adversas y la importancia que tiene el cumplimiento de los tratamientos. También es necesario que los profesionales brinden más información sobre los lugares donde se deben notificar las RAM, para que los adultos mayores aprendan a notificar y de este modo, se logre aumentar el número de reportes, lo cual es de mucha utilidad para la UCNFV. Esto abre la interrogante de que, si es solo un problema de los ancianos o se debe identificar si otros grupos etarios conocen o no sobre la notificación de las RAM.

También es importante resaltar que se hace necesario que los pacientes reciban toda la información sobre un tratamiento que se le es prescrito por parte del profesional de la salud que lo atiende, para así poder asegurar una mayor adherencia terapéutica. Los resultados y expresiones de los ancianos son reflejo de esta mala práctica.

Con respecto a la automedicación, este tema ha sido muy tratado por diferentes autores. Dahir y otros exponen que no se manifiesta el uso racional de los fármacos en Argentina y los desafíos pendientes que existen para llegar a erradicar este problema.⁽²⁹⁾ Este tema representa para los ancianos objeto de estudio un problema, por lo que cada día se debe trabajar más al respecto en el país. Al detectar y reconocer que deben recibir más información relacionada con el uso racional de medicamentos se considera que a pesar de que existe percepción de riesgo, se debe trabajar más en ello.

Estos resultados son una muestra más de cómo se ponen en práctica comportamientos inadecuados con el uso de los fármacos y muestra la necesidad que existe de aumentar el conocimiento en las personas de cuán importante es que usen solo los necesarios y recomendados por un facultativo.

Descripción de los ancianos y caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportadas

Al realizar la descripción de los participantes en el estudio, se pudo observar un predominio del sexo femenino, lo cual se asemeja a la situación demográfica del mundo donde prevalece. Una característica distintiva del envejecimiento es su especificidad de género; la mayor esperanza de vida al nacer de las mujeres respecto a los hombres origina una mayor proporción de población femenina en la vejez, por lo que se reconoce un "rostro femenino" para el envejecimiento, como se expresa en diferentes estudios.

Al comparar con los datos en Cuba, donde el análisis de la población por sexos revela que la proporción de mujeres es superior a la de los hombres, se observan resultados similares. En este caso, es en La Habana donde la diferencia es mayor. En todas las regiones del país es mayor esta diferencia en el rango de edades de 75 años y más, debido a que la mortalidad masculina es mayor que la femenina desde el inicio de la vida y con mayor incidencia en las edades más avanzadas.^(13,30) También los resultados ratifican los datos de que en Cuba la esperanza de vida se incrementa.⁽³¹⁾

El bajo porcentaje de reporte de sospechas de RAM obtenido en el estudio puede deberse al desconocimiento que tienen los ancianos acerca de la notificación de RAM, así como dónde hacerlo. Esta población, a pesar de presentar un riesgo para la ocurrencia de dichos efectos, quizás no los notifique de manera precisa debido a que como se demostró en la investigación cualitativa, la población no tiene una percepción del riesgo robusta debido al desconocimiento.

Existen estudios con datos que son similares en esta población, como las de Mauricio y otros en Colombia⁽¹⁹⁾ y la de Martínez en Cuba.⁽⁸⁾

Respecto al uso elevado de medicamentos, la literatura en Cuba, como el estudio de Furones y otros en el 2016 plantea una relación lineal creciente en adultos mayores de 80 años, debido a alteraciones fisiológicas, más enfermedades, polifarmacia y mayor cantidad de RAM.⁽³²⁾ Además, Martínez en el 2014 en su estudio notificó un 50,4 % de personas con sospechas de RAM en edades superiores a los 60 años.⁽⁸⁾ Se considera que debido a que los ancianos están sometidos a tales cambios en su organismo que afectan su salud, se debería instruir acerca del uso de los medicamentos para asegurar una mayor adherencia al tratamiento.

En relación con el predominio del sexo femenino para la notificación de sospechas de RAM, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés) recibe mayor cantidad de notificaciones de mujeres que de hombres en todos los grupos de edades.⁽⁵⁾ Los estudios de *Furones*,⁽³²⁾ *Robaina*⁽³⁾ y *Perera*⁽³⁰⁾ notifican una mayor cantidad de RAM en las mujeres. Diversos autores justifican este hecho a la actividad hormonal de la mujer, que pudiera afectar la respuesta del organismo al fármaco, mientras otros señalan que puede deberse a la menor masa corporal o a un mayor consumo de medicamentos.⁽³⁾

Al analizar que los participantes con reportes de RAM presentaban APP en su totalidad, se puede apreciar una similitud con los resultados de *Robaina*.⁽³⁾ Estos pacientes presentan diferentes enfermedades crónicas, pues la edad es un factor que propicia la aparición de muchas de estas.

En un estudio realizado por *Lago* y otros en el 2018 hallaron que todas las personas de la tercera edad presentaban una o varias enfermedades crónicas, entre las más frecuentes estaba la artrosis, las cardiopatías, seguidas por la HTA, con 133 personas (66,1 %), y por último la diabetes mellitus II con aproximadamente un 43 %.⁽³³⁾ Esto coincide con algunas de las enfermedades crónicas más frecuentes halladas en el estudio que se presenta.

La polifarmacia puede considerarse como un elemento importante con respecto a las RAM, estudios como el de *Mauricio* y otros⁽¹⁹⁾ y el de *Lago* y otros⁽³³⁾ lo corroboran. Se puede apreciar con este resultado que en muchos casos existió más de un reporte de RAM, lo cual podría estar asociado a la cantidad de medicamentos que consume cada uno.

Existen estudios en todo el mundo que plantean la elevada medicación que existe en personas de estas edades. En una investigación realizada en Austria, se observó que el 83,1 % de los ancianos estudiados tomaba una o más tabletas diariamente, y entre los grupos farmacológicos más usados estaban los antihipertensivos (41,8 %), vasodilatadores cerebrales (21,3 %), benzodiazepinas (17,4 %) y antiinflamatorios no esteroideos (14,1 %).

Otros estudios han demostrado que las RAM son responsables directa o indirectamente de hasta un 18 % de las muertes hospitalarias. Se observa que los que fallecían eran mayores, tenían más enfermedades y tomaban más fármacos.⁽³¹⁾

Al analizar la erupción cutánea, este es un evento adverso muy común que no solo se manifiesta en los ancianos, sino en todos los grupos etarios. En el estudio internacional de *Chaves* en el 2012 en Bogotá, se reportó la erupción cutánea como una de las RAM más frecuentes,⁽³⁴⁾ así como el de *Aguilera* y otros en el 2013, quien planteó que la erupción cutánea fue la reacción adversa que más se reportó.⁽³⁵⁾ Además, *Furones*, en Cuba, que además reportó la tos,⁽³²⁾ la cual también es una de las de mayor incidencia en el estudio presentado.

El insomnio es también una de las RAM que más predominó en la investigación llevada a cabo, aunque en diferentes literaturas no se encuentra como uno de los efectos que más predominan; sin embargo, existe literatura que plantea que la medicación puede iniciar episodios de insomnio.^(36,37,38) Existen fármacos que provocan un estado de hiperexcitabilidad que afecta a la noche y el día trayendo como consecuencias trastornos en el sueño.^(39,40)

Los fármacos pertenecientes a estos grupos farmacológicos presentan importantes efectos sobre el sueño, en particular se puede señalar a los anticonvulsivos o antiepilépticos los cuales modifican la frecuencia y el curso de la actividad epileptogénica y la estructura del sueño.^(38,39)

El SNC, el digestivo y la piel son sistemas de órganos que coinciden en ser los más afectados en otros estudios. En una investigación en España, *Puche* y otros obtuvieron como los más afectados a los sistemas digestivo, la piel y el SNC con un 39,3 %, 23,5 % y 14,2 %, respectivamente, según los reportes de RAM.⁽⁴¹⁾ En Cuba, se han reportado resultados semejantes, tal es el caso de *Aguilera* en 2013,⁽⁸⁾ *Chaves* en 2015⁽³⁴⁾ y *Robaina* en 2016.⁽³⁾

En el caso de los medicamentos que más frecuentemente causaron RAM, nuestros resultados se compararon con los estudios realizados en Cuba, como el de *Aguilera* donde la penicilina rapilenta fue el segundo con más RAM reportadas (92 notificaciones); además, el enalapril, lo cual es similar a lo obtenido en el presente trabajo.⁽³⁵⁾ *Robaina* alcanzó como resultado que el grupo farmacológico con más reportes fue el de los antihipertensivos,⁽³⁾ similar al resultado obtenido en el presente estudio.

De acuerdo con la clasificación de las RAM, *Furones* obtuvo que en su mayoría eran leves de acuerdo con su intensidad, seguidas por las moderadas, así como graves y mortales;⁽³²⁾ estas dos últimas no se reportaron en el presente trabajo, pero las otras coinciden. En su investigación, *Aguilera* halló un mayor número de moderadas,⁽³⁵⁾ así como también *Martínez*.⁽⁸⁾ Estos resultados indican la necesidad de reportar las RAM por muy sencillas que parezcan ser.

Según la frecuencia de aparición de las RAM, el resultado se comparó con el de *Aguilera*,⁽³⁵⁾ *Furones*⁽³²⁾ y *Martínez*⁽⁸⁾ que obtuvieron un mayor número de RAM frecuentes.

Se considera que la obtención de resultados de RAM *no descritas* es importante y favorece el incremento de información sobre los fármacos. Además, se coincide con el criterio planteado por *Robaina*, quien expresó que la obtención de reportes de baja frecuencia de aparición convierte a la población de la tercera edad en una fuente importante de reportes.⁽³⁾

Los resultados en la caracterización de las RAM según su imputabilidad se asemejan a algunos obtenidos en otros estudios en los que las RAM probables son las de mayor frecuencia de aparición. Este resultado coincide en estudios como los de *Mauricio*,⁽¹⁹⁾ *Farcas*,⁽⁴²⁾ *Martínez*,⁽⁸⁾ *Chaves*⁽³⁴⁾ y *Furones*.⁽³²⁾

La aparición de RAM probables demuestra la estrecha relación entre el medicamento y la reacción adversa, donde no se ha manifestado una reexposición a este, es decir, estos resultados indican una mayor exactitud en cuanto a las RAM que se están notificando y la asociación con el fármaco que pudo ocasionar ese efecto.

Los otros tipos de RAM obtenidas fueron las posibles y definitivas; con respecto a las posibles es común que aparezcan en las personas de la tercera edad, en quienes la polimedicación es frecuente; las definitivas demuestran una total relación entre el fármaco y la reacción, lo cual asegura haber obtenido para estos casos resultados totalmente certeros.

Esta investigación tuvo como limitante que el número de participantes de las casas de abuelos fue bajo, a pesar de que se trataba del municipio de La Habana con mayor número de ancianos y con mayor cantidad de casas de abuelos; sin embargo, mostró un número de RAM significativas para la cantidad de participantes que las manifestaron, con lo cual se logró arribar al cumplimiento de los objetivos.

El estudio sirvió para incorporar a los adultos mayores como notificadores de reportes de RAM y de esta manera, influir en hacer habitual esta práctica para lograr un mayor número de notificaciones y fortalecer la seguridad con el uso de los medicamentos. Se evidenció que las

RAM muestran relación con el estado de salud de esta población, donde predominaron las de tipo leve, frecuente y probable.

Los ancianos mostraron percepción del riesgo; sin embargo, se identificó la necesidad de recibir información sobre el uso de estos y de cómo reportar las sospechas de RAM.

La información obtenida es de importancia para la autoridad reguladora en Cuba; además, se demostró que el reporte directo de RAM por pacientes genera información de interés al Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

A partir de las conclusiones de este estudio, se recomienda desarrollar estudios de reportes directos por pacientes, según la metodología puesta en práctica, para otras provincias y municipios de La Habana, en la población de la tercera edad. En el caso específico de las casas de abuelos estudiadas, se exhorta a brindar servicios de educación sanitaria con respecto al uso de los medicamentos y las RAM.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los ancianos participantes en el estudio y a los trabajadores de las casas de abuelos por su contribución en la recogida de la información. A los encargados de estas instituciones por su ayuda para llegar a una favorable obtención de los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Portal de Información-Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. Organización Mundial de la Salud; 2015. [Acceso 04/11/2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>
2. Jiménez G. Reacciones adversas graves por medicamentos, consecuencias sanitarias y costos. [Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud]. La Habana; 2013.
3. Robaina R. Caracterización de reacciones adversas a medicamentos reportadas por ancianos y embarazadas. Playa. Primer semestre 2016. [Memoria escrita presentada en opción al título de Máster en Farmacoepidemiología]. La Habana; 2016.
4. Departamento de Farmacoepidemiología. Normas y Procedimientos de trabajo en el Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012. [Acceso 17/01/2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
5. USP DI. Drug Information for the Healthcare Professional. Micromedex Health Care S. 2004;120. 6. Organización Mundial de la Salud. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud; 2018. [Acceso 10/05/2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/farmacovigilancia.html>
7. Ojea JE. Algunos problemas comunes en Geriátrica. Harrison Text Book of Medicine. 34.ª ed. México: Editorial Panamericana; 1991.
8. Martínez YE. Reacciones adversas a medicamentos reportadas por pacientes. Municipio Pinar del Río; 2014 [Tesis]. La Habana: Universidad de Ciencia Médicas de La Habana UCBP Victoria de Girón; 2015.
9. Berd J. From old age to third age: The historical course of the identities linked to the process of ageing. *Hist Cienc Saude-Manguinhos*. 2009;15(1):155-68.
10. World Health Organization. The biology of aging. *National Institute on Aging. Mt Sinai J Med*. 2003 [Acceso 04/12/2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12516005>

11. Gurwitz JH. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003 [Acceso 04/11/2017];289(9):1107-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12622580>
12. Cáceres E. El anciano. *Indicadores demográficos y de salud. Arch Geront Med*. 2008;15:27.
13. Oficina Nacional de Estadísticas e Información. Indicadores demográficos de Cuba y sus territorios 2016. Edición 2017. [Acceso 20/11/2017]. Disponible en: http://www.onecu/publicaciones/cepde/indicadores-demograficos/indicadores_2016pdf
14. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Estrategia de Seguridad al Paciente del Sistema Nacional de Salud. Período 2015-2020. 2015. [Acceso 14/12/2017]. Disponible en: <http://seguridaddelpaciente.es/resorces/documentos/2015/Estrategia%20Seguridad%20del%202015-2020.pdf>
15. De Lancen. Adverse Drug Reaction reporting by patients in the Netherlands. *Drug Safety*. 2008;31(6):515-24.
16. Parlamento Europeo del Consejo de la Unión Europea. Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo. [Acceso 09/01/2018]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84_es.pdf
17. Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine. *Int J Risk Saf Med*. 2004;16:5-19.
18. López GJ. Desarrollo del Programa de Farmacovigilancia activa dirigido por pacientes, para la regulación de la seguridad de los medicamentos. Cuba 2014-2016. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública. Área de Docencia e Investigaciones. Dirección de Ciencia y Técnica; 2014. [Acceso 26/11/2017]. Disponible en: http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/proyecto_farmacovigilancia_activa_pacientes.pdf
19. Mauricio J. Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. *Colombia Médica*. 2008 [Acceso 20/01/2018];39(2):135-46. Disponible en: <http://www.re-dalyc.org/pdf/283/28339202.pdf>
20. Orta IA. Estrategia para la vigilancia activa de medicamentos desde puntos focales de la Autoridad Reguladora Nacional. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública. Área de Docencia e Investigaciones. Dirección de Ciencia y Técnica; 2014. [Acceso 06/02/2018]. Disponible en: http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/proyecto_farmacovigilancia_activa_puntos_focales.pdf
21. Trabanca Y. Implementación de un Programa de Notificación de Efectos Adversos por Pacientes [Tesis]. Guantánamo: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; 2010.
22. Oficina Nacional de Estadísticas e Información. Anuario Estadístico de Centro Habana 2015 Edición 2016. [Acceso 04/11/2017]. Disponible en: <http://www.one.cu/aed2015/23La%20Habana/Municipios/03%20Centro%20Habana.pdf>
23. Directorio de Casas de Abuelos. Infomed, 2018. [Acceso 04/11/2017]. Disponible en: www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/directorio-casas-de-abuelos.pdf
24. Departamento de Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Vigilancia. 2012. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
25. Escobar J. Grupos focales: una guía conceptual y metodológica. Cuadernos Hispanoamericanos de Psicología. 2011 [Acceso 04/11/2017];9(1):51-67. Disponible en: <http://www.uelbosque.edu.co/sites/>

default/files/publicaciones/revistas/cuadernos_hispanoamericanos_psicologia/volumen9_numero1/articulo_5.pdf

26. Llanes GD. Los grupos focales. Su utilidad para el médico de la familia. 2005. [Acceso 14/01/2018]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086-21252005000300021
27. Sampieri RH. Metodología de la investigación. México: Ultra SA de C.V.; 2002. p. 465-7.
28. Gómez AE. Paciente anciano: tratamiento farmacoterapéutico a este segmento de la población. *Ámbito Farmacéutico Farmacoterapia*. 2007;26(11):70-6.
29. Dahir C. La automedicación: un determinante en el uso racional de medicamentos. Evidencia online. 2015 [Acceso 14/01/2018];18(2):45-49. Disponible: <https://www.fundacionmf.org.ar/files/0aabef9c-6504180b3e8bd39807a23a86.pdf>
30. Perera E. Caracterización reacciones adversas medicamentosas (RAM) en personas mayores hospitalizados. *CITED. Publicación Periódica de Gerontología y Geriatria*. 2017;12(3).
31. Oficina Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico Provincial 2015. Edición 2016. La Habana. [Acceso 20/11/2017]. Disponible: http://www.one.cu/publicaciones/provincias_masinf/la%20habana.htm
32. Furones JA. Reacciones adversas por medicamentos en ancianos 2003-2013. *Sociedad Cubana de Administración de Salud. Rev Cubana Salud Pública*. 2016;42(4):1-17.
33. Lago DC. Factores asociados al uso de medicamentos genéricos en el paciente mayor polimedcado y riesgos desencadenados. *Ridec*. 2018;9(1).
34. Chaves M. Caracterización de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 44 años en Bogotá, D.C., enero a diciembre, 2012. *Biomédica*. 2015;35:34-42.
35. Aguilera O, Marcel A, Alfonso I, Ramírez Y. Caracterización de las reacciones adversas a medicamento según su evitabilidad en pacientes ancianos. *Provincia Granma, enero 2005-diciembre 2011. Multimed*. 2013;17(2).
36. Kushida C. *Handbook of Sleep Disorders*. Stanford University School of Medicine. 2nd ed. Healthcare; 2009.
37. Vela A. *Insomnio. Máster en sueño: Fisiología de la medicina*. 2nd ed. Ed. Viguera; 2008.
38. Aguilar E, Aguirre A. *Tratado de Medicina del Sueño*. Sociedad Española de Sueño. Médica Panamericana. 2015. [Acceso 04/11/2017]. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/4954/Tratado-de-Medicina-del-Sueno.html>
39. Barbado DM. *Formulario Nacional de Medicamentos*. Biblioteca Virtual en Salud de Cuba 2017. [Acceso 05/12/2017]. Disponible en: <http://instituciones.sld.cu/hospmiguelenriquez/files/2016/05/Formulario-nacional-de-medicamentos.pdf>
40. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos y Resultados Negativos asociados a la Medicación. Grupo de investigación en atención farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada, Grupo de Investigación en Farmacología (CTS-164). Universidad de Granada, Fundación Pharmaceutical Care España, Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC). *Ars Pharm*. 2007;48(1):5-17.
41. Pucho E, De Dios L. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. *Rev Clínica Española*. 2006;206(7):336-9.
42. Farcas A. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med*. 2010 [Acceso 20/02/2018];21(5):453-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20816604>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Olivia Alegret Marquez <https://orcid.org/0000-0003-2735-9016>: Selección del tema y redacción del documento. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final para publicar.

Roselí Robaina González: Creación del cuestionario y la base de datos. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final para publicar.

Gledys Reynaldo Fernández <https://orcid.org/0000-0002-1108-3679>: Recopilación y confección de las referencias bibliográficas. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final para publicar.



Artículo docente-pedagógico

Capacitación para el intercambio regional de reportes de eventos adversos con equipos y dispositivos médicos

Training for the regional exchange of reports of adverse events with medical devices

Yadira Álvarez Rodríguez,^{1*} Arismery Rizo Fernández,¹ Carmen Portuondo Sánchez,¹ Dulce María Martínez Pereira,¹ Evelyn Mayo González,¹ Beatriz Peón Pérez,¹ Ana Pilar Jova Bouly,¹ Mario César Muñiz Ferrer¹

Resumen

Palabras clave

equipos y suministros; vigilancia posmercado; aula virtual; plataforma Moodle; tecnologías de información y comunicación

Introducción: La implementación efectiva del Programa REDMA para el intercambio regional de reportes de eventos adversos con equipos y dispositivos médicos es una iniciativa de la Organización Mundial y Panamericana de la Salud, que comprende el diseño de acciones de capacitación. **Objetivo:** Presentar el diseño y los resultados del curso impartido a las autoridades reguladoras de la Región de las Américas. **Métodos:** Se utilizó el aula virtual de la autoridad reguladora cubana con la plataforma Moodle V 3.0 como escenario de aprendizaje. El diseño del curso incluyó siete temas. **Resultados:** Se capacitó a más de la mitad de los países que integran el Grupo de Trabajo Regional para Dispositivos Médicos. Se incorporaron dos países al Programa REDMA, se actualizaron cuatro contactos únicos y se publicaron diez nuevos reportes en la plataforma web. Se obtuvieron criterios en aras de mejorar la funcionalidad del sistema, y sobre la importancia de compartir reportes de eventos adversos mediante la plataforma web del Programa REDMA. Los índices académicos de retención y promoción del curso fueron satisfactorios. **Conclusiones:** Los resultados favorables del curso se manifestaron en un aumento de los países miembros del Programa REDMA y en el incremento de los reportes de eventos adversos publicados. Se demostró además la vitalidad y funcionalidad de la plataforma web.

Abstract

Keywords

equipment and supplies; post-market surveillance; virtual classroom; Moodle platform; information and communication technologies

Introduction: The effective implementation of the REDMA Program for the regional exchange of reports of adverse events with medical devices is an initiative of the World and Pan American Health Organization, which includes the design of training actions. **Objective:** Present the design and results of the course given to the regulatory authorities of the Region of the Americas. **Methods:** The virtual classroom of the Cuban regulatory au-

thority was used with the Moodle V 3.0 platform as a learning scenario. The course design included seven topics. **Results:** More than half of the countries that make up the Regional Working Group for Medical Devices were trained. Two countries joined the REDMA Program, four unique contacts were updated and ten new reports were published on the web platform. Criteria were obtained in order to improve the functionality of the system, and on the importance of sharing reports of adverse events through the REDMA Program web platform. The academic retention and promotion rates for the course were satisfactory. **Conclusions:** The favorable results of the course were manifested in an increase in the member countries of the REDMA Program and in an increase in published reports of adverse events. The vitality and functionality of the web platform was also demonstrated.

Recibido: 23/07/2020

Aceptado: 14/09/2020

INTRODUCCIÓN

La incorporación del uso de las tecnologías de la información y las comunicaciones (TIC), dentro de los procesos de enseñanza y aprendizaje, en general, y de la evaluación del desempeño, en particular, se fundamenta en la idea de que esas tecnologías suponen ventajas para 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 eficaz a las necesidades del siglo XXI y la denominada sociedad del conocimiento y la información.⁽¹⁾

Estos entornos virtuales ofrecen diversos recursos para el intercambio colaborativo en red, los cuales han impactado positivamente en los procesos de enseñanza-aprendizaje-evaluación. Se presentan como espacios interactivos, con comunicación sincrónica y asincrónica, donde es necesario que los participantes se sientan comprometidos para lograr que se gestione eficazmente el conocimiento en función de los objetivos trazados.⁽²⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha planteado la necesidad de mantener estrategias de capacitación continuas para los reguladores de equipos y dispositivos médicos con el objetivo de desarrollar sus competencias y lograr una reglamentación más eficaz.^(3,4) En la Región de las Américas, el Grupo de Trabajo Regional de Regulación de Dispositivos Médicos liderado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha mantenido una constante atención hacia las disponibilidades de capacitación de las autoridades reguladoras nacionales (ARN), y desde el 2016 ya había identificado que la capacitación en temas de vigilancia era esencial.⁽⁵⁾

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), como Centro Colaborador OPS/OMS para la Regulación de Tecnologías de la Salud, tiene el empeño de fortalecer la capacidad reguladora en equipos y dispositivos médicos a nivel regional. Para ello planifica y cumple actividades que inciden en todas las funciones reguladoras. En su segundo periodo de designación (2018-2022) una de las metas trazadas fue la implementación de un programa regional para el intercambio de reportes de eventos adversos con equipos y dispositivos médicos,⁽⁶⁾ con la participación de las ARN, denominado Programa REDMA, el cual

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yadira@cecmecmed.cu

es una iniciativa conjunta de OPS/OMS y CECMED (en su papel de Centro Colaborador), en el contexto de las actividades del Grupo de Trabajo Regional de Regulación de Dispositivos Médicos.

Este programa incluye dentro de sus compromisos la responsabilidad de sus miembros por el mantenimiento de la competencia y la capacitación sistemática. De igual manera, establece entre las pautas para su funcionamiento, el diseño de programas de capacitación, tanto para la participación de las ARN en el Programa REDMA, como para el desarrollo de sistemas de vigilancia de equipos y dispositivos médicos en los países que lo requieran.⁽⁶⁾ Por ese motivo se decide impartir el curso virtual regional Programa REDMA / Intercambio de reportes de eventos adversos con equipos y dispositivos médicos. El propósito de este trabajo es presentar el diseño y los resultados del curso impartido a las autoridades reguladoras de la Región de las Américas.

MÉTODOS

Se trabajó a partir de la experiencia adquirida al impartir cursos virtuales en temas relacionados con regulaciones de este tipo de tecnologías médicas.

Se descargó e instaló la versión 3.0 de la Plataforma Moodle y sobre esta se implementó este curso virtual. Se crearon los usuarios con roles de administración para poder gestionar los contenidos y se utilizaron las facilidades que brindan los diferentes módulos que permite configurar Moodle. Las evaluaciones se realizaron a través de la participación en foros de discusión y una evaluación final, aprovechando los objetos de aprendizaje presentes en esta plataforma interactiva.

El contenido abarcó siete temas impartidos como conferencias en ficheros de audio/video. Se ubicó, además, una carpeta con bibliografía general sobre el tema de vigilancia poscomercialización de equipos y dispositivos médicos. El diseño curricular del curso abarcó 96 horas lectivas. Los temas fueron los siguientes:

- Tema 1. Introducción. Familiarización con la Plataforma Moodle
- Tema 2. Experiencia de Cuba en el intercambio de reportes de eventos adversos con equipos y dispositivos médicos
- Tema 3. Generalidades del Programa REDMA
- Tema 4. Criterios y formulario para el intercambio de reportes de eventos adversos en la Región de las Américas
- Tema 5. Funciones de la Secretaría. Declaración de Conformidad
- Tema 6. Sistema web (funcionamiento-*software*). Incluye Foro-Debate Funcionamiento del Sistema web del Programa REDMA
- Tema 7. Comunidad de Prácticas

Para oficializar la matrícula, los cursistas debían acceder al aula virtual del CECMED y entrar al curso a través de una contraseña, proporcionada a cada uno en la correspondiente carta de aceptación de la solicitud.

RESULTADOS

Este curso fue impartido por seis especialistas del CECMED, a través de su aula virtual, desde el 20 de enero al 30 de marzo del 2020 (Fig. 1).



Fig. 1 - Diseño de la interfaz del curso en el aula virtual del CECMED.

Estuvo dirigido a los contactos únicos del Programa REDMA en cada país, y a las ARN interesadas en pertenecer al Programa. Cumplió el objetivo de potenciar la implementación del Programa REDMA, extender su utilización y aumentar la cantidad de reportes de eventos adversos en el primer trimestre del 2020.

El curso contó con 29 estudiantes pertenecientes a 15 países y a la OPS, la mayoría de los cuales se desempeñan en funciones relacionadas con la vigilancia de dispositivos médicos. Estos 15 países representan el 71,4 % del total de los países que integran el Grupo de Trabajo Regional de Regulación de Dispositivos Médicos. La distribución por países participantes en el curso se muestra en la figura 2.

Del conjunto de países participantes en el curso, 11 ya pertenecían al Programa REDMA, lo que representa un 84,6 % de participación de países miembros en el curso. Durante el periodo docente se incorporaron dos países al Programa REDMA. Se debe aclarar que Cuba, a pesar de ser miembro del programa, no se incluye en la estadística, por ser la nación que desarrolló el curso. El Programa REDMA cuenta en estos momentos con 16 países inscritos.

Este programa establece que cada ARN miembro debe definir un contacto único, que se mantenga capacitado y que sea consciente de los compromisos adquiridos con los demás integrantes del programa.⁽⁷⁾ En este sentido, se capacitó cinco contactos únicos que permanecían activos, cuatro que fueron actualizados durante el curso y los dos de nueva incorporación. Hay que señalar que de los cuatro contactos únicos que no participaron en el curso, dos de ellos enviaron a otro representante de la ARN. Se capacitó al 73 % de los contactos únicos del Programa REDMA (Fig. 3).

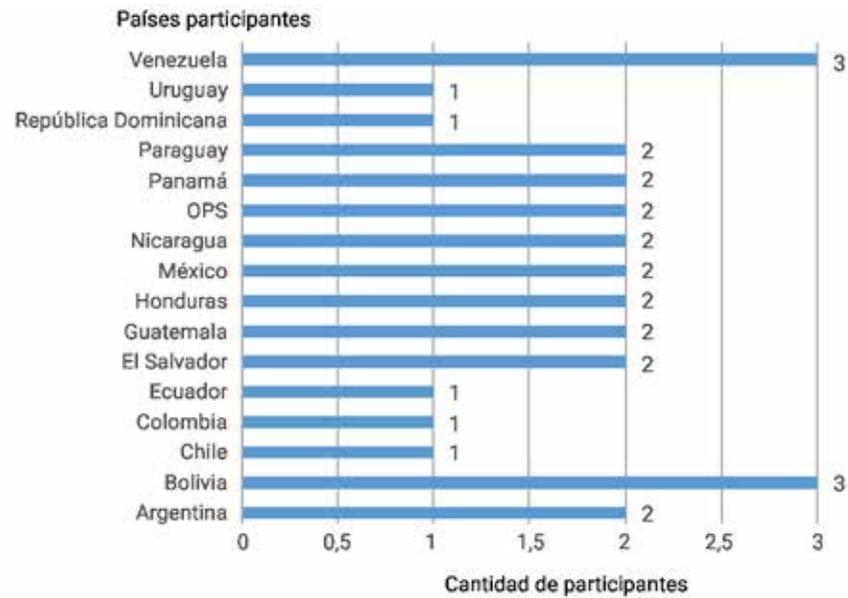


Fig. 2 - Distribución de estudiantes según los países que participaron y la Organización Panamericana de la Salud.

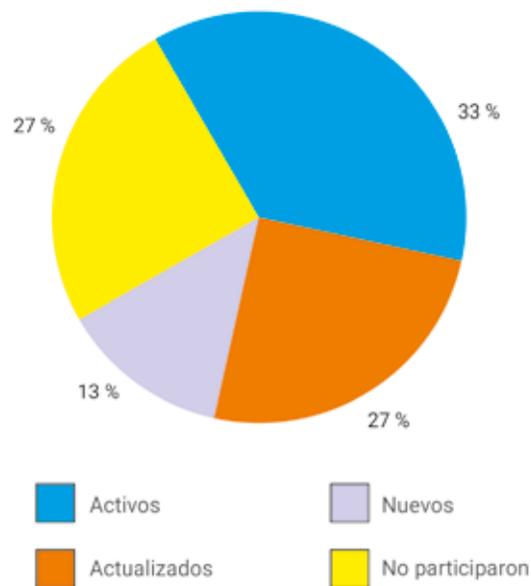


Fig. 3 - Capacitación de contactos únicos del Programa REDMA.

El Programa REDMA define dos tipos de membresía de acuerdo con determinados requisitos que las ARN deben cumplir. Por membresía, en el Programa participaron cuatro países miembros plenos y siete países miembros asociados. Las dos nuevas incorporaciones correspondieron a la categoría de miembro asociado.

Con esta capacitación aumentó el intercambio regional de reportes de eventos adversos, y con ello se cumplió otro de los objetivos propuestos con este curso. Se enviaron 12 nuevos reportes de eventos adversos como resultado de la evaluación final del curso, diez de ellos fueron publicados satisfactoriamente y aún se encuentran dos en espera de aprobación (por modificaciones). Los reportes de eventos adversos enviados representan casi el 85 % respecto al total de países participantes en el curso. De acuerdo con la cifra total de reportes de eventos adversos que existía anteriormente en el Programa REDMA se obtuvo un incremento del 41,4 % después de concluido el curso virtual (Fig. 4).

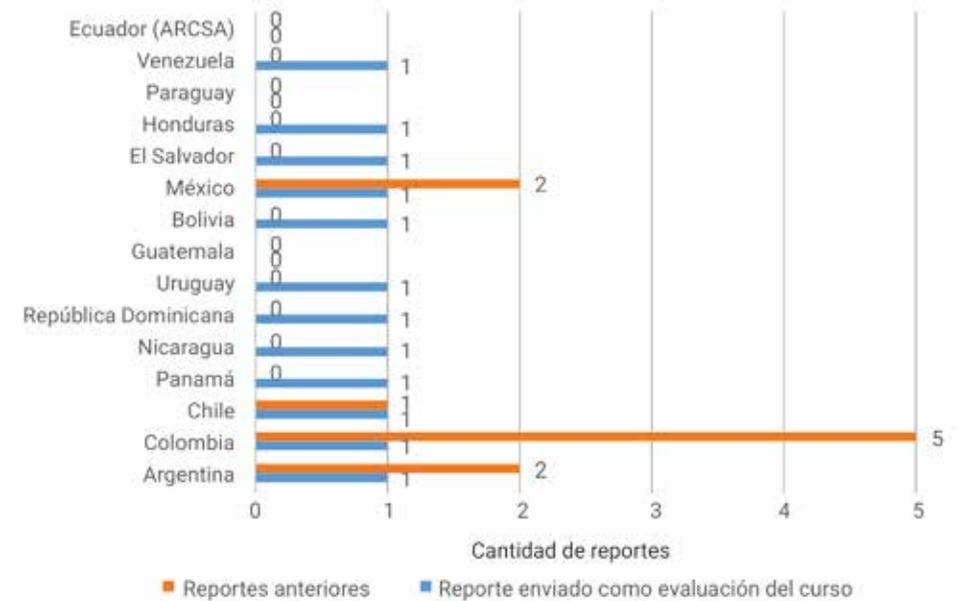


Fig. 4 - Distribución de reportes enviados por países antes y después del curso virtual.

Otro resultado de interés está relacionado con los criterios que se obtuvieron a partir de los dos foros de discusión abiertos durante el curso: uno sobre la funcionalidad del Programa REDMA y otro sobre la importancia de compartir los reportes de eventos adversos mediante la plataforma web que el Programa REDMA tiene asociada para tales efectos. Con esta actividad docente se recopilaron 37 comentarios.

El curso concluyó con una retención del 90 %, y una promoción del 80 % de los matriculados.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos con esta acción de capacitación cumplieron los objetivos propuestos en la convocatoria realizada. Más de la mitad de los miembros del Grupo de Trabajo Regional de Regulación de Dispositivos Médicos participaron en este curso, lo que se corresponde con el cumplimiento de las estrategias trazadas por la OMS y la OPS, y representa un impacto positivo dentro de las acciones del Centro Colaborador en su proyección hacia el trabajo regional.

La actualización de los contactos únicos designados por las ARN fue un resultado destacado, ya que esto garantiza la continuidad y sistematicidad del trabajo y el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia en la Región de las Américas. Los contactos únicos son los encargados de socializar los reportes de eventos adversos con equipos y dispositivos médicos, así como de interactuar con las ARN para que se logre un mejor manejo de los diferentes reportes y un análisis correcto de las causalidades de estos.

El colectivo de autores considera adecuado que los países de nueva incorporación comiencen a transitar por la categoría de miembros asociados al Programa, puesto que la categoría de miembro pleno exige de un sistema de vigilancia de equipos y dispositivos médicos bien implementado,⁽⁷⁾ con regulaciones que respalden el cumplimiento de requisitos que garanticen la eficacia de las tecnologías instaladas en los sistemas de salud.

La cantidad de reportes de eventos adversos recibidos y procesados durante el curso y las modificaciones realizadas satisfactoriamente de los contactos únicos demostraron la vitalidad y funcionalidad de la plataforma web del Programa REDMA encargada de informatizar el proceso de intercambio de reportes. Los comentarios emitidos durante el curso en los canales habilitados resultaron de mucho interés para los profesores. A través de ellos se pudo constatar el conocimiento que sobre el Programa REDMA tienen los países de la Región, y se recibieron sugerencias que pueden mejorar su funcionamiento. En este sentido, valió la pena puntualizar aspectos de suma preocupación para los países como los relacionados con las definiciones de reporte público y reporte no público, y la influencia que pueden tener estas categorías para los miembros del Programa.

Entre las sugerencias que con más fuerza analizaron los estudiantes estuvo la de permitir más de un contacto único por país. En los foros de debate se reafirmó que la meta del Programa REDMA es fortalecer la vigilancia en equipos y dispositivos médicos de los países participantes, para lograr que todos alcancen la categoría de miembro pleno; y así accedan a toda la información compartida en la plataforma web. Los países miembros del programa esperan que después de este curso se incremente estable- y sistemáticamente el envío de reportes de eventos adversos a la plataforma.

Al analizar los resultados, se recomienda a la secretaría del Programa REDMA dar seguimiento en el periodo de un año al intercambio de reportes de eventos adversos con equipos y dispositivos médicos en la Región de las Américas para valorar la eficacia del curso. De igual manera, la administración de la plataforma web debe dar conclusión a los dos reportes que quedaron pendientes de publicación por modificaciones. Un análisis más profundo por parte del Centro Colaborador y la OPS podría encaminarse a una nueva edición del curso dirigida a los países que no participaron en esta primera convocatoria.

Agradecimientos

Los autores desean manifestar su agradecimiento a las 15 ARN y a los dos representantes de OPS que participaron en el curso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Portuondo Sánchez C, Alvarez Rodríguez Y. Curso virtual regional sobre regulaciones en dispositivos médicos. Anuario Científico del CECMED. 2018 [Acceso 12/03/2020];16:69-72. Disponible en: https://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario_del_cecmec_2018r.pdf
2. Silva Quiroz JE, Romero Jeldres MR. La virtualidad una oportunidad para innovar en educación: un modelo para el diseño de entornos virtuales de aprendizaje. 2014;V(1):1-23. [Acceso 12/03/2020];V(1):1-23. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6584034.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Resolución WHA 67.20. Fortalecimiento del sistema de reglamentación de los dispositivos médicos. Ginebra: OMS; 2014. p. 6 [Acceso 13/01/2020]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21456es/s21456es.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud. WHO Global Model Regulatory Framework for Medical Devices including in vitro Diagnostic Medical Devices. WHO Medical Device Technical series. Ginebra: OMS; 2017. 69 p. [Acceso 12/03/2020]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23213en/s23213en.pdf>
5. Enríquez N, Álvarez Y, Martínez DM, Pérez A, Lemgruber A. Situación de la regulación de los dispositivos médicos en la Región de las Américas. Rev Panam Salud Pública. 2016;39(5):238-44. [Acceso 12/03/2020];39(5):238-44. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28529/v39n5a6_238-244.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Martínez Pereira DM, Delgado Ribas S, Rizo Fernández A, Alcolea González E, Cabrera Machado SM. Diseño de un programa para el intercambio de eventos adversos en la Región de las Américas. Anuario Científico del CECMED. 2018 [Acceso 12/03/2020];16:57-62. Disponible en: https://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario_del_cecmec_2018r.pdf
7. Centro para el Control Estatal de Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Programa REDMA. Criterios y Formulario. La Habana: CECMED; 2016.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Yadira Álvarez Rodríguez <https://orcid.org/0000-0003-3957-3044>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Arismery Rizo Fernández <https://orcid.org/0000-0001-9355-6435>: Redacción del borrador del artículo. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Carmen Portuondo Sánchez <https://orcid.org/0000-0002-7198-5930>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Dulce María Martínez Pereira <https://orcid.org/0000-0002-6632-680X>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Evelyn Mayo González <https://orcid.org/0000-0003-0162-4475>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Beatriz Peón Pérez <https://orcid.org/0000-0003-3632-347X>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ana Pilar Jova Bouly <https://orcid.org/0000-0002-9959-0068>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Mario César Muñiz Ferrer <https://orcid.org/0000-0003-4671-8029>: Recopilación de información. Gestión de las referencias bibliográficas. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.



Los sistemas libres de células en las producciones biotecnológicas como alternativa a los sistemas tradicionales

Cell-free systems in biotechnological productions as an alternative to traditional systems

Javier Eduardo Vázquez Romero^{1*}

Resumen

Palabras clave

sistemas libres de células;
producciones biotecnológicas;
bioingeniería

La biotecnología moderna comprende la producción masiva y estable de biomoléculas. Las metodologías más comunes para ese fin se sostienen en el uso de diversas estirpes celulares previamente modificadas al insertar en su genoma los genes de interés. Las dificultades en su producción han originado que en años recientes hayan emergido los sistemas libres de células (SLC) como una interesante alternativa, que satisface de una manera más sencilla la producción industrial de proteínas recombinantes. La notable reducción de los costos, el escalado de los procesos (hasta los 100 L) y el control más preciso de las condiciones del proceso aparecen entre las mayores ventajas de estas plataformas productivas libres de células, en comparación con los sistemas *in vivo*. En contraste con estos avances, los SLC presentan obstáculos que limitan su extensión como la corta duración de la síntesis de proteínas y, en consecuencia, bajos niveles productivos, así como el alcance de la configuración activa para proteínas con múltiples puentes disulfuro. No obstante, importantes avances tecnológicos alcanzados en la última década han revitalizado a los SLC, y extendido su potencial como vía alternativa para la producción de biofarmacéuticos y otras biomoléculas de interés. El presente trabajo comprende una revisión de los SLC, destacando tanto sus ventajas como las barreras más significativas. Asimismo, se comparan los sistemas basados en lisados de procariotas y eucariotas. Por último, se muestran diversos ejemplos de SLC aparecidos en la literatura y se analizan las posibles implicaciones desde el punto de vista de la regulación sanitaria, las que deben tenerse en cuenta al valorar estos sistemas acelulares como alternativas viables para la producción de biomoléculas de uso clínico.

¹Centro para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: javi@cecmecmed.cu

Keywords

cell-free systems; bio-manufacturing; bioengineering

Abstract

Modern biotechnology comprises the massive and stable production of biomolecules. The most common methodologies for this purpose are based on the use of various cell lines previously modified by inserting the genes of interest into their genome. The difficulties in its production led to the emergence of cell-free systems (SLC) in recent years as an interesting alternative, which satisfies in a simpler way the industrial production of recombinant proteins. The remarkable reduction in costs, the scaling of the processes (up to 100 L) and the more precise control of the process conditions appear among the greatest advantages of these cell-free production platforms, compared to in vivo systems. In contrast to these advances, SLCs present obstacles that limit their extension such as the short duration of protein synthesis and, consequently, low productive levels, as well as the scope of the active configuration for proteins with multiple disulfide bridges.

However, important technological advances made in the last decade have revitalized CRS, and extended their potential as an alternative route for the production of biopharmaceuticals and other biomolecules of interest. This paper includes a review of SLCs, highlighting both their advantages and the most significant barriers. Likewise, prokaryotic and eukaryotic lysate-based systems are compared. Finally, various examples of SLC that have appeared in the literature are shown and the possible implications from the point of view of health regulation are analyzed, which should be taken into account when evaluating these cellular systems as viable alternatives for the production of biomolecules of clinical use.

Recibido: 04/05/2020
Aceptado: 14/09/2020

INTRODUCCIÓN

Una mirada al desempeño de las agencias reguladoras de medicamentos en las economías del llamado primer mundo permite constatar que en los últimos años está teniendo lugar un relativo aumento en la aprobación de biomoléculas para uso clínico.⁽¹⁾ Además, el mercado muestra un consecuente aumento en su prescripción y demanda.⁽²⁾ No obstante, esto ha revelado —o reafirmado— la existencia de una cifra no despreciable de problemas y desafíos para las entidades productoras de estos medicamentos provenientes de la biotecnología. Algunos de estos desafíos se muestran en la tabla 1.

Las producciones biotecnológicas modernas, en su inmensa mayoría, se sustentan en el empleo de células modificadas genéticamente debido a que se les ha incorporado el gen que codifica para la biomolécula de interés, así como otros elementos para regular su expresión génica y facilitar la discriminación de los individuos portadores de la secuencia génica de interés con respecto a los no portadores.

Tabla 1 - Desafíos para la producción eficiente de biomoléculas

Desafío	Implicaciones o consecuencias
Aumentar la disponibilidad de biomoléculas activas	Incremento de capacidades productivas Mejora en la eficiencia de los procesos productivos biotecnológicos establecidos Empleo de nuevos sistemas y procesos productivos
Disminuir los costos	Uso de nuevos materiales y equipos Mejora en la eficiencia de los procesos productivos Empleo de nuevos sistemas y procesos productivos Aplicación de nuevas estrategias de cultivo (continuos e incrementados)
Disminuir los tiempos durante el ciclo productivo de las biomoléculas	Realización del espacio de diseño Empleo de plantas multiproductos (no dedicadas) Implementación de procesos continuos
Liberación de lotes en tiempo real, asociada a métodos rápidos	Modelos matemáticos que predicen respuestas. Por ejemplo, la expresión de moléculas en un cultivo se pudiera predecir mediante un modelo que relacione oxígeno disuelto, pH, temperatura, entre otras variables

Fuente: Elaboración propia, con la colaboración del Dr.C. José García Suárez.

Una vez seleccionadas las poblaciones de interés, estas se cultivan en condiciones propicias para que ocurra la “fabricación” de las biomoléculas de interés, las cuales deben extraerse y aislarse del resto de las proteínas y otros elementos celulares mediante procesos de recobrado y purificación. Finalmente, se debe garantizar que la molécula de interés preserve, o recobre, su estructura espacial y su actividad biológica, lo cual es premisa para su posible aplicación en la clínica.

Estas estrategias basadas en cultivos de células genéticamente modificadas presentan inconvenientes que afectan de manera más o menos significativa los rendimientos industriales de estas producciones (Tabla 2).

Tabla 2 - Problemas que afectan negativamente la producción basada en cultivos de células

Selección celular, su modificación genética, discriminación y conservación
Cultivos a diferentes escala, procedimientos <i>upstream</i> y <i>downstream</i>
Dificultades para producir toxinas y proteínas no naturales
Procesos productivos consumidores de mucho tiempo
Procesos productivos muy costosos

Fuente: Elaboración propia.

Con el propósito de solucionar o minimizar estos problemas, desde hace unos años han aparecido en la literatura especializada contribuciones que refieren el empleo de novedosos sistemas productivos, en los cuales se sustituye la tradicional vía celular por reacciones bioquímicas en las que las biomoléculas de interés se elaboran en ambientes libres de células.

El objetivo del presente artículo consiste en presentar dicha tecnología en una publicación científica cubana, destacando sus potencialidades y debilidades a partir de diversos resultados referidos en la literatura consultada. A manera de complemento, se discuten algunos ejemplos relevantes y, por último, se analizan las posibles implicaciones desde el punto de vista de la regulación sanitaria, las que deben tenerse en cuenta al valorar estos sistemas acelulares como alternativas viables para la producción de biomoléculas para el uso clínico.

DESARROLLO

Componentes básicos de los sistemas libres de células

Aun cuando estos sistemas no utilizan células vivas, como se ha dicho, su funcionamiento se basa en componentes y mecanismos bioquímicos propios de las células, de ahí que las moléculas resultantes se consideren como productos biológicos, y como tal deben ser tratados por productores, consumidores y agencias reguladoras pertinentes.

¿Cómo ocurre entonces la síntesis de las biomoléculas en estos sistemas acelulares?

Aunque la idea de emplear estos sistemas no es novedosa,⁽³⁾ es en la última década cuando han alcanzado los rendimientos que justifican su empleo.⁽⁴⁾ Los elementos que los componen y la función de cada uno de estos se muestra en la tabla 3.

De cara a la síntesis que debe ocurrir, estos componentes se sitúan en un volumen conveniente bajo condiciones de pH, temperatura y otros constituyentes físico-químicos que propicien la ocurrencia efectiva de la biosíntesis de interés.⁽⁵⁾

Tabla 3 - Componentes básicos y sus funciones de los sistemas libres de células

Componente	Funciones
Gen de interés	"Molde genético" para la síntesis de la biomolécula de interés
Fuente de energía	ATP: Aporta la energía requerida durante el proceso que conduce a la formación de la molécula deseada
Aminoácidos	Sustrato que conforma la cadena polipeptídica de interés
Extracto celular	Excluye el núcleo, la membrana celular y la pared celular. Ambiente donde ocurre la traducción del gen a la proteína de interés
Cofactores	Iones o coenzimas requeridos para la acción enzimática relacionada con la síntesis proteica

Fuente: Elaboración propia.

El material genético puede aportarse de varias maneras, a saber: en un plásmido; como un gen sintético o como un fragmento amplificado como resultado de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Esta versatilidad facilita aún más la producción de biomoléculas apelando a estos sistemas. Tal es el caso, por ejemplo, de que en un mismo tubo de reacción se puede simultanear la síntesis de hasta ocho proteínas de interés (partiendo de sus correspondientes secuencias génicas, de hasta 10 000 "letras" de longitud cada una; lo que corresponde a proteínas de poco más de 3300 aminoácidos).⁽⁶⁾

Ventajas y desventajas de los sistemas libres de células

Varios son los autores que destacan las posibilidades que ofrecen los SLC para la producción de biomoléculas.^(3,5,6) Igualmente, la literatura recoge los obstáculos o retos que aún no se han resuelto, en particular los que emanan de los ensayos llevados a cabo por diversos grupos en similares condiciones experimentales, aunque con propósitos (moléculas de interés sintetizadas) diferentes. En la tabla 4 se compilan algunas de las más citadas en las experiencias revisadas al elaborar esta publicación.

Tabla 4 - Ventajas y desventajas en el uso de los sistemas libres de células

Ventaja	Implicaciones
Ambiente extracelular controlado	Se evita la homeostasia celular
Sistemas abiertos <i>in vitro</i>	Facilita el control de pH, temperatura, aditivos, entre otros
Adición de sustratos especiales	Aminoácidos no naturales, entre otros
Facilidad para la producción de toxinas	No hay que mantener células vivas
Componentes disponibles a escala comercial	Facilidad en la ejecución
Procesos acelulares con menos impurezas	Se facilita el <i>downstream</i>
Facilidad para la toma de muestras	Control más efectivo del proceso
Procesos costo-efectivos	Comparados con sus similares basados en cultivos de células
Ahorro de tiempo	De 7-14 días en procesos celulares se transita a procesos de 1-2 días
Desventajas	Implicaciones
Degradación del gen de interés por nucleasas citoplasmáticas	Pérdida total o parcial del material genético
La glicosilación según el patrón humano se dificulta o imposibilita	Proteína diferente a la elaborada en sistemas basados en células humanas
Rendimientos bajos para algunos sistemas (comparado con los procesos celulares)	Poca cantidad de producto
Escalado limitado (en la mayoría de los casos)	Poca cantidad de producto

Fuente: Elaboración propia.

Algunas experiencias en la práctica internacional con los sistemas libres de células

Entre los avances se pueden mencionar los siguientes presentados en orden cronológico descendente:

- Producción de telomerasa humana empleando tres sistemas basados en lisados de células superiores (CHO, Sf21 de insectos y germen de trigo). Logran producir la proteína de interés en los tres sistemas ensayados, alcanzando los rendimientos siguientes: CHO: 3 µg/mL; Sf21: 28 µg/mL; germen de trigo: 1,5 mg/mL. (Thoring L, et al. *Methods Protoc.* 2019;2(2):30-7.)⁽¹⁰⁾
- Diseño de cuatro etapas críticas para los posibles SLC: elección de la fuente del lisado celular, diseño de la biomolécula, modelaje asistido por computación y experimentación previa al escalado. Analizan posibles variantes para cada una de ellas. (Moore SJ, et al. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(3):785-91.)⁽¹¹⁾
- Empleo de lisado de células CHO para producir inmunoglobulina (IgG) así como dos variantes de sus fragmentos: *single chain antibody variable fragment (scFv)* y *single chain antibody variable fragment – Fc bound (scFv-Fc)*. Las tres variantes resultan activas y funcionales. (Stech M, et al. *Nature.* 2017, *Scientific Reports* 7, Article number: 12030.)⁽¹²⁾
- Síntesis de onconasa (proteína compuesta por un anticuerpo y una toxina con aplicación en la terapia tumoral). Emplean aminoácidos no naturales que facilitan la síntesis en un ambiente libre de células, donde la posible toxicidad en caso de los sistemas celulares no afecta el proceso. Logran conservar el lisado celular virgen liofilizado durante un año, sin pérdida de su efectividad. (Salehi A, et al. *Biotechnol Jr.* 2016;11(2):274-81.)⁽¹³⁾
- Propuesta de un sistema simplificado basado en extractos de *E. coli*. Logran reducir en un 95 % el costo del extracto sin afectar la productividad del sistema. (Cai Q, et al. *Biotechnol Progr.* 2015;31:823-31.)⁽¹⁴⁾
- Primera demostración de la ocurrencia de N-glicosilación efectiva en SLC basados en lisados de células CHO. La glicosilación se efectúa debido a que los lisados logrados retienen y suplementan la fracción microsomal. (Brödel AK, et al. *Biotechnol Bioeng* 2014;111:25-36.)⁽¹⁵⁾
- Síntesis de tres proteínas diferentes: VLP (*virus-like particle*), MBP (*membrane bound protein*) y scFv (*single chain antibody variable fragment*). Logran reducir los tiempos de ensayo significativamente. Las tres proteínas resultan funcionales. (Carlson ED, et al. *Biotechnol Adv.* 2012;30(5):1185-94.)⁽¹⁶⁾
- Primer ensayo relevante de un bioterapéutico a nivel industrial. Escalan hasta un volumen de reacción de 100 L la producción de GSCF humano, alcanzando 0,7 g/L de rendimiento, o sea 70 g de producto de interés por cada proceso. (Zawada JF, et al. *Biotechnol Bioeng.* 2011;108(7):1570-8.)⁽¹⁷⁾
- Sintetizan un candidato vacunal trivalente contra la toxina botulínica a concentraciones superiores a 1 mg/mL. Una de las primeras experiencias en el campo de las vacunas. (Zichel R, et al. *Clinical Vaccine Immunol.* 2010;17(5):784-92.)⁽¹⁸⁾

Sistemas libres de células y regulación sanitaria

Como ya hemos apuntado, las biomoléculas terapéuticas producidas mediante los sistemas SLC se consideran como biológicos, semejantes a los fabricados según los sistemas celulares

tradicionales (procariontes o eucariontes). Esto determina en buena medida que las políticas acerca de su regulación sanitaria no difieran en lo fundamental entre ambos sistemas.

Según *The Economist*, la incógnita que se le plantea a las agencias reguladoras está en cuán rápido se pronuncien a favor o no de que la tecnología libre de células sea aceptada y adoptada como una posibilidad abordable de manera que hoy lo son los sistemas productivos que dependen de cultivos celulares.⁽¹⁹⁾

En tal sentido, el pasado año la empresa Sutro Biopharma, asentada en California, Estados Unidos, se posicionó como la pionera en el desarrollo de un ensayo clínico Fase I (autorizado por la agencia reguladora de los Estados Unidos Food and Drugs Administration [FDA]) de una nueva biomolécula conjugada (anticuerpo/toxina) nombrada STRO-001, la cual reconoce al CD74, marcador tumoral expresado en numerosos mielomas y linfomas de los linfocitos B.⁽²⁰⁾ Asimismo, presentan otros proyectos en su "pipeline", en colaboración con importantes empresas del sector, como Merck and Co., Bristol Meyers Squibb, EMD Serono, entre otras, para ensayar nuevos productos obtenidos a partir de SLC.

El reporte corporativo del primer cuatrimestre del presente año menciona los resultados parciales del ensayo clínico Fase I para STRO-001.⁽²¹⁾ Según se refiere, la molécula ha sido bien tolerada sin que se evidencien señales de toxicidad. El escalado de dosis no ha concluido, pues el máximo tolerado aún no se ha alcanzado; se espera que estos estudios concluyan en la segunda mitad de este año, por lo que los datos conclusivos sobre seguridad y eficacia de STRO-001 estarán disponibles en pocos meses.

CONCLUSIONES

Los SLC, como alternativa para la producción de biomoléculas, han acumulado una buena cantidad de experiencias positivas, que permiten afirmar que en la actualidad representan una opción que va ganando espacios, aun cuando su generalización es relativamente reciente. Desde la perspectiva de la regulación sanitaria, los productos elaborados según estos procedimientos no han supuesto cambios significativos en los términos de las regulaciones establecidas para los productos biotecnológicos de uso terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sierra Lab Blog. 48 new drug FDA approvals in 2019. Posted by Sierra Labs on Jan 10, 2020 12:45:25 p.m. [Acceso 28/04/2020]. Disponible en: <http://blog.sierralabs.com/48-new-drug-fda-approvals-in-2019>
2. Mikulic M. Global Pharmaceutical Industry - Statistics & Facts. Aug 13, 2019. [Acceso 28/04/2020]. Disponible en: <http://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry>.
3. Viswanathan S. Key Life Sciences Trends, 2018 and Beyond. [Acceso 15/02/2020]. Disponible en: <http://www.usdm.com/Insights/White-Papers/Life-Sciences-Trends-2019>
4. Vilkhovoy M, Adhikari A, Vadhin S, Varner JD. The Evolution of cell free biomanufacturing. *Processes*, 2020;8:675-94.
5. Perez JG, Stark JC, Jewett MC. Cell-free synthetic biology: Engineering beyond the cell. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2016:38-53.
6. Ogonah OW, Polizzi KM, Bracewell DG. Cell free protein synthesis: A viable option for stratified medicines manufacturing? *Curr Op Chem Eng.* 2017;18:77-83.

7. Kigawa T, Yabuki T, Yoshida Y, Tsutsui M, Ito Y, Shibata T, et al. Cell-free production and stable ^{15}N -isotope labeling of milligram quantities of proteins. *FEBS Lett.* 1999;442:15-9.
8. Hodgman CE, Jewett MC. Cell-free synthetic biology: Thinking outside the cell. *Metab Eng.* 2012;14(3):261-9.
9. Rolf J, Rosenthal K, Lutz S. Application of cell-free protein synthesis for faster biocatalyst development. *Catalysts.* 2019;9:18.
10. Thoring L, Zemella A, Wüstenhagen DA, Kubick S. Accelerating the production of druggable targets: Eukaryotic cell-free systems come into focus. *Methods Protoc.* 2019;2(2):30-7.
11. Moore SJ, McDonald JT, Freemont PS. Cell-free synthetic biology for in vitro prototype engineering. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(3):785-91.
12. Stech M, Nikolaeva O, Thoring L, Stocklein FM, Wüstenhagen DA, Hust M, et al. Cell-free synthesis of functional antibodies using a coupled in vitro transcription-translation system based on CHO cell lysates. *Nature Sci.* 2017; Reports 7; Article number 10730.
13. Salehi ASM, Smith MT, Bennett AM, Williams JB, Pitt WG, Bundy BC. Cell-free protein synthesis of a cytotoxic cancer therapeutic: Onconase production and a just-add-water cell-free system. *Biotech J.* 2016;11(2):274-81.
14. Cai Q, Hanson JA, Steiner AR, Tran C, Masikat MR, Chen R, et al. A simplified and robust protocol for immunoglobulin expression in *Escherichia coli* cell-free protein synthesis systems. *Biotechnol Progr.* 2015;31(3):823-31.
15. Brödel AK, Sonnabend A, Kubick S. Cell-free protein expression based on extracts from CHO cells. *Biotechnol Bioeng.* 2014;111(1):25-36.
16. Carlson ED, Gan R, Hodgman CE, Jewett MC. Cell-free protein synthesis. Applications come of age. *Biotechnol Adv.* 2012;30(5):1185-94.
17. Zawada JF, Yin G, Steiner AR, Yang J, Naresh A, Gold DS, et al. Microscale to manufacturing scale-up of cell-free cytokine production. A new approach for shortening protein production development timelines. *Biotechnol Bioeng.* 2011;108(7):1570-8.
18. Zichel R, Mimran A, Keren A, Barnea A, Steinberger-Levy I, Marcus D, et al. Efficacy of a potential trivalent vaccine based on Hc fragments of botulinum toxins A, B, and E produced in a cell-free expression system. *Clinical Vaccine Immunol.* 2010;17(5):784-92.
19. The Economist. The remarkable promise of cell-free biology. 2017, May 4. Available from: <https://www.economist.com/leaders/2017/05/04/the-remarkable-promise-of-cell-free-biology>
20. Sutro Biopharma Reports First Quarter 2020. Financial Results and Recent Business Highlights and Developments. PR Newswire May 11, 2020.
21. Sutro Biopharma. Sutro Biopharma Announces Encouraging Interim Phase I Safety on a Potential First-in-Class Antibody-Drug Conjugate STRO-001 for the Treatment of B-cell Malignancies. Cision. 2019 Jun;(15):25-9.

Agradecimientos

El autor manifiesta su agradecimiento al Dr.C. José García Suárez.

Conflicto de intereses

El autor declara que la presente publicación no representa conflictos de ningún tipo.

Javier Eduardo Vázquez Romero <https://orcid.org/0000-0002-3143-7665>



Artículo original de investigación

Reacciones adversas medicamentosas detectadas mediante seguimiento farmacoterapéutico en pacientes cubanos con VIH/sida

Adverse drug reactions detected by pharmacotherapeutic monitoring in Cuban patients with HIV / AIDS

Arianna Castellanos Goicoechea¹, Giset Jiménez López², Dorgerys García-Falcón³, Isis Bermúdez Camps⁴

Resumen

Palabras clave

VIH/sida; reacción adversa medicamentosas; adherencia; servicios farmacéuticos

Introducción: El VIH/sida continúa siendo un grave problema de salud a nivel mundial. Los antirretrovirales se emplean en terapias múltiples, por la alta capacidad de mutar del virus y el desarrollo temprano de resistencia cruzada a estos medicamentos, lo que aumenta el número de reacciones adversas. **Objetivo:** Evaluar reacciones adversas a medicamentos detectadas mediante seguimiento farmacoterapéutico en pacientes cubanos con VIH/sida. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y transversal en el periodo comprendido entre enero a octubre del 2019, en pacientes cubanos con VIH/sida que asistieron a la consulta del policlínico Julián Grimau en Santiago de Cuba. Las reacciones adversas se detectaron a partir de los resultados del seguimiento farmacoterapéutico llevado a cabo en estos pacientes y se evaluaron según el algoritmo de Karch y Lassagna para identificar su causalidad. **Resultados:** Predominó el sexo masculino (74 %), cuyas edades oscilaron entre 29-39 años (46 %), con un nivel de escolaridad pre-universitario (72 %), consumidor de café (88 %), con 1 a 3 enfermedades asociadas (73 %) y un esquema terapéutico de 1 a 4 medicamentos (63 %). De los 251 problemas relacionados con los medicamentos (PRM) detectados, el 77 % se debió a reacciones adversas a los medicamentos. El dolor abdominal fue la reacción más frecuente (20 %) y las reacciones adversas probables las más prevalentes (68 %). **Conclusiones:** El seguimiento farmacoterapéutico es una herramienta útil para evaluar las reacciones adversas detectadas e intervenir de manera oportuna en pacientes con VIH/sida.

¹Departamento de Medicamentos, Dirección Provincial de Salud. Santiago de Cuba.

²Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

³Universidad de Oriente, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Santiago de Cuba.

⁴Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, Hidalgo, México.

*Autor para la correspondencia: isisbermudezcamps@gmail.com

Keywords

HIV/AIDS; adverse drug reaction; adherence; pharmaceutical services

Abstract

Introduction: HIV / AIDS continues to be a serious health problem worldwide. Antiretroviral are used in multiple therapies, due to the high mutability of the virus and the early development of cross-resistance to these drugs, which increases the number of adverse reactions. **Objective:** To evaluate adverse reactions to drugs detected by pharmacotherapeutic monitoring in Cuban patients with HIV / AIDS. **Methods:** A descriptive and cross-sectional study was carried out in the period from January to October 2019, in Cuban patients with HIV / AIDS who attended the consultation of the Julian Grimau polyclinic in Santiago de Cuba. Adverse reactions were detected from the results of the pharmacotherapeutic follow-up carried out in these patients and were evaluated according to the Karch and Lassagna algorithm to identify their causality. **Results:** Male sex predominated (74%) and ages between 29-39 years (46%), with a pre-university level of education (72%), coffee consumption (88%), with 1 to 3 associated diseases (73%) and a therapeutic scheme of 1 to 4 drugs (63%). Of the 251 drug-related problems detected, 77% were due to adverse drug reactions. Abdominal pain was the most frequent reaction (20%) and probable adverse reactions the most prevalent (68%). **Conclusions:** Pharmacotherapeutic follow-up is a useful tool to evaluate detected adverse reactions and intervene in a timely manner in patients with HIV / AIDS.

Recibido: 08/09/2020
Aceptado: 07/10/2020

INTRODUCCIÓN

El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) es la práctica profesional mediante la cual el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Este servicio implica un compromiso y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

En la literatura se refiere que el 96 % de los pacientes que reciben terapia antirretroviral (TARV) presentan, al menos, un medicamento que podría generar problemas de toxicidad o inefectividad de la terapia.⁽¹⁾ La identificación, prevención y manejo de las reacciones adversas se consideran aspectos importantes para obtener los objetivos terapéuticos en los pacientes con VIH/sida.^(2,3)

Las reacciones adversas frecuentemente observadas durante las primeras semanas o meses de tratamiento comprenden reacciones hematológicas, dérmicas, gastrointestinales, toxicidad hepática y alteraciones del sistema nervioso central; mientras que las reacciones tardías abarcan alteraciones en el sistema nervioso periférico y alteraciones metabólicas —trastornos en el perfil lipídico, desarrollo de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, redistribución del tejido graso, aparición de osteopenia y osteoporosis, entre otras.^(4,5)

Lo expuesto anteriormente fundamenta la necesidad de realizar un seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con TARV, con el fin de detectar reacciones adversas, caracterizarlas y evaluarlas para poder tratar oportunamente a este tipo de pacientes, optimizar su terapia farmacológica y garantizar su seguridad.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 57 pacientes adultos de uno y otro sexos, con edades comprendidas entre los 18 y 59 años de edad, diagnosticados con VIH/sida, atendidos en la consulta especializada del policlínico Julián Grimau de Santiago de Cuba de enero a octubre del 2019. Estos pacientes dieron su consentimiento para participar en la investigación. Se excluyó a los pacientes con algún trastorno que impedía la recolección de la información (demencia, retraso mental o condiciones especiales como ser sordo-mudo) y se tomó como criterio de salida a los pacientes que por su propia voluntad no desearon continuar en el estudio, los que se trasladaron a otras provincias o municipios y a los que fallecieron antes de concluir la investigación.

La muestra se caracterizó a través de variables biosociales (sexo, edad, nivel de escolaridad y hábitos no saludables), clínicas (enfermedades asociadas) y farmacoterapéuticas (esquema terapéutico y cantidad de medicamentos consumidos).

Para detectar reacciones adversas se llevó a cabo el seguimiento farmacoterapéutico del paciente mediante el Procedimiento Normalizado de trabajo (PNT) para proveer Seguimiento Farmacoterapéutico al adulto mayor en Cuba, diseñado por Ortega y otros en el 2014,⁽⁶⁾ ajustado a este tipo de pacientes y a las condiciones de la investigación y la Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con VIH/sida.⁽⁷⁾

La relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) fue evaluada mediante el uso del algoritmo de Karch y Lasagna.⁽⁶⁾

Para obtener la información necesaria se entrevistó a los pacientes en consulta y se revisó sus historias clínicas. Se aplicó un análisis estadístico descriptivo utilizando como medidas de resumen el porcentaje y la media.

RESULTADOS

En el estudio predominó el sexo masculino (74 %), los pacientes con edades entre 29-39 años (46 %), el nivel de escolaridad de preuniversitario (72 %) y el hábito no saludable más frecuente fue el consumo de café (88 %). En relación con las enfermedades asociadas, el 26 % padecía de ellas, con una prevalencia de 1 a 3 enfermedades (73 %) y un esquema terapéutico de 1 a 4 medicamentos (63 %) (Tabla 1)

En la muestra analizada predominó el uso de la primera línea de tratamiento (58 %) y el esquema más utilizado fue el de AZT (zidovudina) + 3TC (lamivudina) + NEV (nevirapina) (39 %); seguido por la segunda línea con el tratamiento de TDF (tenofovir) + 3TC (lamivudina) + ATV/r (atazanavir + ritonavir) (14 %) (Tabla 2).

De los 251 problemas relacionados con los medicamentos (PRM) detectados, el 77 % se debió a sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Las sospechas de reacciones adversas medicamentosas más frecuentes afectaron el sistema digestivo (56 %) (Fig.), cuyo síntoma más frecuente fue el dolor abdominal (20 %), seguido de las náuseas (16 %); el insomnio (14 %), la anemia y el mareo (13 %) también fueron frecuentes (Tabla 3).

Tabla 1 - Caracterización de la muestra según variables biosociales, farmacoterapéuticas y clínicas

Variables	Pacientes		Media	
	No.	%		
Edad (años)	18 a 28	8	14	38,54
	29 a 39	26	46	
	40 a 50	14	25	
	51 a 59	9	16	
Sexo	Femenino	15	26	
	Masculino	42	74	
	Primaria	0	0	
Nivel escolar	Secundaria	14	25	
	Preuniversitario	41	72	
	Universitario	2	4	
Hábitos no saludables	Café	50	88	
	Tabaco	8	14	
	Alcohol	25	42	
Cantidad de medicamentos consumidos	1-4	36	63	4,23
	5-8	6	11	
	≥9	15	26	
Enfermedades asociadas	1-3	11	73	1,14
	≥4	4	27	

Fuente: Entrevista inicial.

Tabla 2 - Esquemas de tratamientos utilizados en cada paciente

Líneas de tratamiento	Total de pacientes	Porcentaje (%)
Primera línea de tratamiento		
AZT (zidovudina) + 3TC (lamivudina) + NEV (nevirapina)	22	39
AZT (zidovudina) + 3TC (lamivudina) + EFV (efavirenz)	6	11
TDF (tenofovir) + 3TC (lamivudina) + NEV (nevirapina)	1	2
TDF (tenofovir) + 3TC (lamivudina) + EFV (Efavirenz)	4	7
Subtotal	33	58
Segunda línea de tratamiento		
ABC* (abacavir) + 3TC + LPV/r lopinavir/ritonavir (Kaletra)	7	12
TDF (tenofovir) + 3TC + ATV/r (atazanavir + ritonavir)	8	14
Subtotal	15	26
Tercera línea de tratamiento		
(tenofovir + emcitabina) trubada	6	11
(efavirenz + tenofovir + emcitabina) atipla	3	5
Subtotal	9	16
Total general	57	100

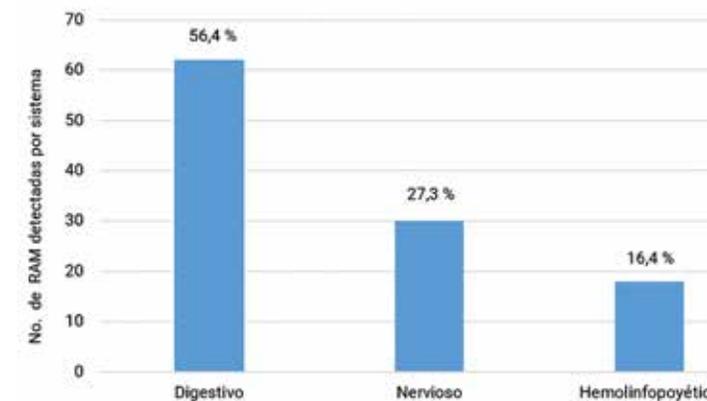


Fig. 1 - Principales sistemas de órganos afectados.

Fuente: Perfil Farmacoterapéutico

Los medicamentos que mayormente incidieron fueron AZT (zidovudina), 3TC (lamivudina), NEV (nevirapina). En el caso del mareo fue reportado por los pacientes que consumían glibenclamida y amlodipino, según se muestra en la tabla 3.

Al aplicar el algoritmo de *Karch y Lassagna* se obtuvo que las RAM probables fueron las más frecuentes (68 %) seguidas de las posibles (32 %).

DISCUSIÓN

La frecuencia de la toxicidad producida por los fármacos antirretrovirales es un problema creciente en los últimos años, debido entre otras causas, a la mayor supervivencia de los pacientes, a la necesidad de realizar tratamiento de por vida y al gran número de fármacos disponibles en la actualidad, autorizados en muchas ocasiones de forma acelerada.^(8,9)

La prevalencia del sexo masculino en la muestra expresa una mayor afectación de los hombres con esta pandemia a nivel mundial, nacional y territorial. En Cuba los hombres son el principal grupo de población afectada (81 %)⁽¹⁰⁾ y en la provincia santiaguera representa el 80 % del total de casos de la epidemia, con un patrón de transmisión fundamentalmente ligado a las relaciones sexuales de los hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) (70 % de los casos diagnosticados), de tal forma 5 de cada 100 hombres que son HSH en la provincia están infectados con el virus del VIH,⁽¹¹⁾ datos muy relacionados con estudios en América Latina⁽¹²⁾ y países como Perú y Brasil.^(13,14)

El grupo de edad de 29 a 39 años fue el más frecuente en la muestra, lo que puede deberse a que las edades jóvenes son de las más afectadas con el VIH/sida. Datos reportados en el *Anuario estadístico de salud* de Cuba, muestra que, en el territorio santiaguero, el promedio de edad en los enfermos hasta el 2018 era de 34 años.⁽¹⁰⁾ Estos resultados también coinciden con los obtenidos por *Lemos* y otros en el 2016 en Brasil⁽¹³⁾ y con los descritos por *Baluis* en el 2017 en Perú.⁽¹⁴⁾

Tabla 4 - Sospechas de reacciones adversas medicamentosas y medicamentos implicados

Reacciones adversas	Medicamentos implicados	Frecuencia de aparición	
		No.	%
Anemia	AZT (zidovudina), 3TC (lamivudina)	25	13
Anorexia	AZT (zidovudina), 3TC (lamivudina)	8	4
Cefalea	AZT (zidovudina), 3TC (lamivudina), NEV (nevirapina), amlodipino, enalapril, captopril, clordeazepóxido	9	5
Dolor abdominal	AZT (zidovudina), 3TC (lamivudina), NEV (nevirapina), amlodipino, cimetidina, ranitidina	38	20
Dolor precordial	Eritropoyetina bbo.	1	0,5
Fatiga	3TC (lamivudina), NEV (nevirapina), cimetidina	1	0,5
Insomnio	AZT (zidovudina), 3TC (lamivudina)	26	13
Malestar gastrointestinal	Glibenclamida, ácido acetil salicílico (ASA)	13	7
Malestar general	3TC (lamivudina), NEV (nevirapina), AZT (zidovudina)	17	9
Mareo	Glibenclamida, amlodipino, cimetidina	25	13
Náuseas	AZT (zidovudina), 3TC (lamivudina), NEV (nevirapina), amlodipino, ranitidina	30	16
Total		193	100

Fuente: Entrevista inicial.

El nivel de escolaridad que predominó fue el preuniversitario, resultado que está en correspondencia con la política educacional de Cuba, donde la educación es gratuita, está al alcance de todos sin distinción de edades, sexo, raza, religión o lugar de residencia y generalmente constituye un benemérito para cada uno de los ciudadanos cubanos que ostente este nivel u otro superior. Este resultado coincide con un estudio realizado en el 2019 en la provincia La Habana por Pérez y otros, en el cual el 67 % de la muestra tenía nivel preuniversitario.⁽¹⁵⁾

El hábito no saludable más frecuente en la muestra fue el consumo de café, lo cual puede estar relacionado con la cultura de la población cubana y su preferencia por esta infusión.⁽¹⁶⁾ En la literatura, no se reportan estudios que relacionen negativamente el consumo de café y tabaco en los pacientes con VIH/sida, aunque algunos autores refieren que la cafeína, principio activo del café, puede aumentar los niveles plasmáticos de hormonas como la adrenalina, noradrenalina y el cortisol, relacionadas con el estrés^(17,18) y es importante señalar que este es un estado al que no deben estar sometidos estos pacientes con VIH/sida por las características de su enfermedad.⁽¹⁹⁾

El 26 % de la muestra tenía enfermedades asociadas, y fue frecuente la presencia de una a tres enfermedades. Este hallazgo se puede explicar por el predominio de pacientes adultos jóvenes en la muestra, con un promedio de edad de 38-54 años, afectados sobre todo por la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.⁽²⁰⁾

En Cuba la hipertensión, la diabetes mellitus y el asma son enfermedades de alta prevalencia según reportes del *Anuario estadístico de salud*.⁽¹⁰⁾ Además, existen reportes internacionales acerca de que la hipertensión es común en poblaciones VIH positivas, con estimaciones de prevalencia que van desde 4,7 hasta 54,4 % en los países de altos ingresos y de 8,7 a 45,9 % en los países de ingresos bajos y medianos.⁽²¹⁾

La prevalencia de esquemas terapéuticos basados en la combinación de, al menos, tres medicamentos está relacionado con el hecho del uso de este tipo de terapia en pacientes con VIH, ya que los medicamentos combinados actúan en diferentes puntos del ciclo de replicación del virus.⁽²²⁾

Los esquemas terapéuticos de antirretrovirales empleados se corresponden con lo normado por la OMS⁽²⁾ y el Programa Estratégico Nacional de Cuba;⁽¹²⁾ el esquema más usado fue la combinación de AZT (zidovudina) + 3TC (lamivudina) + NEV (nevirapina), que corresponde con la primera línea de tratamiento de la enfermedad, por los beneficios que confiere su uso en los diferentes grupos de pacientes. El empleo de este esquema de tratamiento coincide con lo reportado por el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí de La Habana en el 2016⁽²³⁾ acerca de los beneficios de esta combinación en el 55 % de los pacientes que la reciben, así como con lo descrito por Tafur en el 2010, en un estudio realizado en Perú,⁽²⁴⁾ en el cual el 52 % de los pacientes recibieron este mismo régimen antirretroviral con muy buenos resultados.

Los fármacos zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y nevirapina (NVP) son los antirretrovirales (ARV) más utilizados en Cuba. Estos disminuyen la replicación viral y, por consiguiente, elevan el número absoluto de CD4. Estos ARV forman parte de varios esquemas terapéuticos de producción nacional, lo que se conoce como terapia antirretroviral de alta efectividad (TARVAE).^(22,23)

La polifarmacia estuvo presente en todos los pacientes con TARV, y fue muy frecuente la combinación de 1 a 4 medicamentos; en todos estos pacientes se presentaron RAM. Al respecto puede decirse que el uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de RAM, ya que el organismo recibe mayor agresión, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan desencadenar alguna RAM.⁽²⁵⁾

Hay estudios⁽²⁶⁾ que afirman la alta incidencia de polifarmacia en pacientes con VIH/sida y la frecuente asociación de esta con las hospitalizaciones y la mortalidad, dada la posibilidad de interacciones potenciales con el TAR, por lo que es prudente considerar este problema en el manejo de los pacientes y realizar de forma multidisciplinaria el seguimiento farmacoterapéutico y la monitorización clínica de los pacientes polimedificados.^(26,27,28)

Los PRM más frecuentes en la muestra se debían a sospechas de RAM. Resultados similares fueron reportados por Moya y otros⁽²⁹⁾ en el 2012 en un estudio realizado en Chile, en el cual detectaron PRM de este tipo en el 49,5 % de la muestra estudiada. También coinciden también con lo referido por Bernal en el 2015,⁽³⁰⁾ que obtuvo un 72 % de PRM de este tipo en los pacientes evaluados.

El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de RAM, ya que aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan desencadenar este tipo de evento.⁽²⁴⁾ Además, la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles es otro factor de riesgo porque aumenta el número de medicamentos en el esquema terapéutico, así como el frecuente uso de antimicrobianos por las infecciones oportunistas.^(30,31,32)

Las RAM más frecuentes, así como los sistemas más afectados pueden diferir de una muestra a otra. En el presente estudio el dolor abdominal fue el que se observó con mayor frecuencia: al respecto la literatura refiere que es muy común en pacientes con VIH/sida, debido a que es un efecto secundario de algunos medicamentos para el VIH (cólicos, intestino irritable, pancreatitis), a la presencia de enfermedades oportunistas causadas por bacterias o parásitos, a los altos niveles de grasa en la sangre o consumo de alcohol en este tipo de pacientes, a las infecciones de la vejiga o las vías urinarias (especialmente en mujeres), los cólicos menstruales o afecciones del útero (matriz), cuello uterino (la abertura al útero) o los ovarios.⁽³³⁾

Sin embargo, un estudio realizado en el 2014⁽⁸⁾ refiere que las reacciones adversas más frecuentes en este tipo de pacientes son la anemia (22 %) y el rash (16 %), y los sistemas de órganos de mayor afectación son el hemolinfopoyético (23,4 %) y la piel (19,5 %), lo que pudiera estar relacionado con los factores de riesgo y enfermedades crónicas presentes en la muestra.

La AZT fue el medicamento más implicado en las RAM, lo cual coincide con lo reportado por el Instituto Pedro Kouri⁽²³⁾ en un estudio realizado en el 2015, en el que se menciona la zidovudina como el medicamento que con mayor frecuencia desencadena reacciones adversas, resultado muy similar al de otros investigadores en el 2016,⁽³⁴⁾ que reportaron una prevalencia del 58,26 % de reacciones adversas asociadas a este medicamento. Este hallazgo también pudiera explicarse por el hecho de que la zidovudina es, entre los antirretrovirales, el fármaco más prescrito en los esquemas de tratamiento de los pacientes estudiados.

Según la causalidad, las RAM probables fueron las que ocuparon el primer lugar en la muestra estudiada, resultado muy similar al obtenido por Arnao y otros en el 2015, que reportaron una prevalencia de este tipo de reacción en un 95,9 %, ⁽³⁵⁾ así como al referido por el Instituto Pedro Kouri en el 2015⁽²³⁾ y Vidaurre y otros en el 2019.⁽³⁶⁾

CONCLUSIONES

El seguimiento farmacoterapéutico constituye una herramienta útil para evaluar reacciones adversas medicamentosas, ya que permitió identificar las reacciones adversas más frecuentes en los tratamientos antirretrovirales que reciben los pacientes con VIH/sida, clasificarlas e identificar el comportamiento de variables sociodemográficas, clínicas y farmacoterapéuticas que permiten el desarrollo de futuras intervenciones en aras de garantizar el uso seguro y efectivo de estos medicamentos en este grupo de pacientes.

RECOMENDACIONES

- Continuar desarrollando el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con VIH/sida, como parte del trabajo diario del farmacéutico, al resultar una herramienta útil para las actividades de farmacovigilancia.
- Extender esta experiencia hacia otros servicios que se prestan en esta área de salud.
- Desarrollar investigaciones posteriores en los diferentes niveles de atención y con un mayor tamaño de muestra.

Agradecimientos

Al equipo multidisciplinario de salud que participó en esta investigación y contribuyó a la obtención de toda la información.

A los pacientes por su consentimiento para formar parte de esta investigación y contribuir a la obtención de los datos presentados.

A la Dra. Giset Jiménez López por su interés en publicar estos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oliva Venereo D, Lastre Hernández D, Viñas Martínez AL, González Fernández G. Caracterización de pacientes con abandono de la terapia antirretroviral y consecuencias económicas. Boyeros 2013. Rev Habanera de Ciencias Médicas. 2015 [Acceso 26/02/2019];14(5):587-98. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180443014006>
2. Sedeño Argilagos C, Cué Bruguera M. Actuación del profesional farmacéutico para mejorar la adherencia de los pacientes en sus tratamientos farmacoterapéuticos. Rev Cubana Farm. 2008;42(2).
3. Lafita Delfino A. Adherencia terapéutica en pacientes con VIH/SIDA desde un Servicio Farmacéutico Comunitario. [Tesis de pregrado]. Santiago de Cuba: Universidad de Oriente; 2013.
4. Bertoldo P. Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos de Cuba? Rev Aten Primaria. 2013 [Acceso 26/02/2019];47(4):559-68. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152013000400006
5. Ramalho de Oliveira D. Atenção Farmacêutica como construção da realidade. Rev Racine. 2009 [Acceso 25/01/2017];109:94-10. Disponible en: <http://www.racine.com.br/portal-racine/atencaofarmaceutica/conceito/atencaofarmaceutica-como-construcao-da-realidade>
6. Ortega López IL, Dupotey Varela NM, Reyes Hernández I, Verdecia Rosés ME, Veranes Vera Y, Sagaró YiN, et al. Content design and validation of a Standard Operating Procedure to provide pharmacotherapy follow-up for the elderly in Cuba. Braz J Pharm Sci. 2017;53(2):1-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902017000215215>
7. Amariles Muñoz P, Giraldo Alzate NA. Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con VIH/SIDA. Humax Pharmaceutical. España; 2006. [Acceso 26/02/2019]. Disponible en: www.humaxph.com
8. Stein Ambiel IS, Carvalho Mastroianni P. Seguimiento farmacoterapéutico e intervenciones educativas en pacientes con VIH/SIDA incumplidores de la terapia antirretroviral Boletim Informativo Geum. 2014;5(3):7-11.
9. Silva-Villanueva M, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S, Sanchez-Parra G. Impacto de la Atención Farmacéutica en la adherencia de los pacientes con VIH en el Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile. Pharm Care Esp. 2017;19(1):3-15.
10. Ministerio de Salud Pública; Cuba. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: MINSAP; 2020. [Acceso 08/01/2021]. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2020/05/09/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2019>
11. Oficina Nacional de Estadística e Información; Cuba. Anuario estadístico provincial Santiago de Cuba 2016. Santiago de Cuba: ONEI; 2017. [Acceso 15/12/2020]. Disponible en: <http://www.onei.gob.cu/node/13626>
12. Ministerio de Salud Pública; Cuba. Plan estratégico nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH/sida 2014-2018. La Habana: MINSAP; 2019. Disponible en: <http://temas.sld.cu/vih-sida/2015/11/23/plan-estrategico-nacional-para-la-prevencion-y-el-control-de-las-its-y-el-vih-sida-2014-2018/>
13. Lemos L, Teles M, Reis R, Ferrer A, Gir E, Gimenez M. Adesão aos antirretrovirais em pessoas com coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana e tuberculose. Rev Latinoam Enfermagem. 2016;24:2691.
14. Baluis Fernandez JV. Efecto de una intervención educativa a pacientes con VIH para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el Centro de Excelencia Médica Hogar San Camilo. [Tesis de pregrado].

- Lima: Universidad de San Pedro; 2017. [Acceso 08/01/2021]. Disponible en: <http://repositorio.usanpedro.edu.pe/handle/USANPEDRO/9282>
15. Pérez Bastán JE, Viana Castaño LF. Adherencia terapéutica a los antirretrovirales de gran actividad en personas con VIH/SIDA. Arch Hosp Calixto García. 2019;7(2):222-33.
 16. García Álvarez A. El café y su relación con otros cultivos tropicales en Cuba colonial. En: Catauro. Rev Cubana de Antropología. 2010;10(18):24.
 17. Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. AIDS. 2000;14(2):151-5.
 18. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, et al. The value of patient reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. AIDS. 1999;13(9):1099-107.
 19. Aloisi MS, Arici C, Balzano R, Noto P, Piscopo R, Filice G, et al. Behavioral correlates of adherence to antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;31(Suppl 3):S145-8.
 20. Figuera WM de la. Atención primaria. Problemas de salud en la consulta de medicina de familia. Barcelona: Elsevier España, S.L; 2014. [Acceso 28/02/2017]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#/content/book/3-s2.0-B9788490221105000087>
 21. Agostini M, Marconi L, Mónaco MC. Hipertensión arterial en el paciente con VIH abordaje y tratamiento. Aten Farm. 2016;23(2):67-9.
 22. Lamotte Castillo JA. Infección por VIH/sida en el mundo actual. MEDISAN. 2014 [Acceso 09/05/2019];18(7):993-1013. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000700015
 23. Gil del Valle L, Lezcay Rizo M, Castro Perigó Y, Gravier Hernández R, González Blanco I, Rosell Guerra T. Evaluación de efectividad y seguimiento de pacientes con sida cubanos con diagnóstico tardío tratados con antirretrovirales. Rev Cubana Farm. 2016 [Acceso 09/05/2019];50(4):1561-2988. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/56/60>
 24. Tafur Valderrama E. Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con VIH/SIDA. Evaluación de la adherencia y la calidad de vida relacionada a la salud en el centro médico naval Cirujano Mayor Santiago Távara-Perú. [Tesis doctoral]. España: Universidad de Granada; 2010. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=63484>
 25. García Falcón D, Lores Delgado D, Dupotey Varela NM, Espino Leyva DL. Pharmaceutical care in hypertensive elderly. An experience in primary health care in Cuba. Ars Pharm. 2017;59(2):91-98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i2.7307>
 26. Justice AC, Gordon KS, Skanderson M, Edelman EJ, Akgun KM, Gibert CL, et al. Nonantiretroviral polypharmacy and adverse health outcomes among HIV-infected and uninfected individuals. Aids. 2018;32(6):739-49.
 27. Gimeno Gracia M, Sánchez-Rubio-Fernández J, Robustillo Cortes MA, Morillo Verdugo R. Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT. Farm Hosp. 2020;44(4):127-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.7399/fh.11367>
 28. Thompson SE. Síndrome de inmunodeficiencias humana. In: Perea EJ, ed. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica Barcelona: Doyma; 2011. p. 556-71.
 29. Moya Y, Bernal F, Rojas E, Barthel E. Seguimiento fármaco-terapéutico en pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral. Rev Chilena Infectol. 2012 [Acceso 09/05/2019];29(4):412-9. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000200008&lng=es
 30. Bernal F, Vásquez P, Rodríguez L, Gavrilovics A, Serri MI. Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes chilenos con infección por VIH/SIDA hospitalizados en un centro de alta complejidad durante un período

- de un año. Rev Chil Infectol. 2015 Feb [Acceso 21/12/2018];32(1):50-6. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182015000200008&lng=es
31. Organización Mundial de la Salud. VIH/SIDA. Ginebra; 2018. [Acceso 18/01/2019]. Disponible en: http://www.who.int/topics/hiv_aids/es/
 32. PAHO/WHO. Experiencias Exitosas en el Manejo de la Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en Latinoamérica. 2011. [Acceso 05/02/2020]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5581:2011-experiencias-exitosas-manejo-adherencia-tratamiento-antirretroviral-latinoamerica&Itemid=1574&lang=en
 33. The Well Project. Dolor relacionado con el VIH. 2019. Disponible en: https://www.thewellproject.org/informacion_sobre_el_vih/tratamiento-del-vih/dolor-relacionado-con-el-vih
 34. Malalur Ch, Shenoy S, Varma M, Kamath A, Manohar H, Saravu K. Evaluation of adverse drug reaction profile of antiretrovirals in HIV-positive patients in a tertiary care hospital. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2016;6(5):488-93. Disponible en: <http://www.ejmanager.com/mnstemps/28/281464518508.pdf?t=1569767972>
 35. Arnao Rojas V, Ramírez Mendoza TA. Características de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad en el programa del Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador, de 2006 a 2010. [Tesis pregrado]. Lima: Universidad Wiener; 2015. Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/34/browse?value=Arnao+Rojas%2C+Ver%C3%B3nica&type=autor>
 36. Martínez V, Flor M. Prevalencia de reacciones adversas medicamentosas en pacientes con VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral de gran actividad en el Hospital Regional docente de Trujillo durante los años 2015-2017. [Tesis de segunda especialidad]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2019. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/14837>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Arianna Castellanos Goicoechea <https://orcid.org/0000-0003-1691-9241>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción y revisión del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Giset Jiménez López <https://orcid.org/0000-0001-9103-7172>: Aporte a la idea del estudio y análisis de información legal y técnica. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final que se envió para publicar.

Dorgerys García-Falcón <https://orcid.org/0000-0002-1693-089X>: Aporte a la idea del estudio, recopilación de información organizativa y técnica, análisis y datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final que se envió para publicar.

Isis Bermúdez Camps <https://orcid.org/0000-0003-2585-6721>: Recopilación de información cronológica, análisis y datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final que se envió para publicar.



Artículo original de investigación

Accionar de la Autoridad Nacional Reguladora en la vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos en Cuba

Action of the National Regulatory Authority in the active surveillance of drug safety in Cuba

Ismary Alfonso Orta,^{1*} Giset Jiménez López,¹ Grisel Viña Pérez,² Patria María Abreu Perú,³ María Elena Fernández Tablada,⁴ Carlos Mosqueda Gorina,⁵ Lourdes Broche Villareal,⁶ Reynaldo Hevia Pumariega¹

Resumen

Palabras clave

reacciones adversas a medicamentos; vigilancia activa; farmacovigilancia

Introducción: La realización de vigilancias activas es necesarias para el seguimiento de la seguridad de todos los medicamentos y la identificación de los riesgos. **Objetivo:** Describir los resultados de la vigilancia activa de los medicamentos por la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Nacional Reguladora en Cuba en el periodo 2018-2019. **Métodos:** Se realizaron estudios observacionales, descriptivos y transversales de farmacovigilancia activa, mediante la Estrategia de Vigilancia Centinela a través de los puntos focales de la autoridad reguladora. Los estudios fueron multicéntricos y se trabajó con el universo de pacientes que recibieron tratamiento con los medicamentos objeto de la vigilancia. Los reportes realizados se incorporaron a la base de datos nacional de farmacovigilancia. **Resultados:** La vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos se realizó en 29 y 27 puntos focales en el 2018 y 2019, respectivamente. Se registraron 2609 reportes de reacciones adversas a medicamentos, lo cual representó el 8,5 % del total de reportes. Los principales fármacos relacionados con las notificaciones fueron amoxicilina 500 mg cápsulas (9,7 %) y misoprostol 200 µg tabletas (7,5 %). Predominaron las reacciones moderadas, probables y frecuentes. Se reportó una serie de casos de reacciones adversas a la ciprofloxacina 200 mg bulbos en una unidad de subordinación nacional,

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

²Departamento de Medicamentos y Tecnología Médica, Dirección Provincial de Salud de Camagüey. Cuba.

³Departamento de Medicamentos y Tecnología Médica, Dirección Provincial de Salud de Santiago de Cuba. Cuba.

⁴Departamento de Medicamentos y Tecnología Médica, Dirección Provincial de Salud de Holguín. Cuba.

⁵Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

⁶Departamento de Análisis, Planificación y Farmacoepidemiología, Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ismary@cecmecmed.cu

punto focal de la Autoridad Reguladora. **Conclusiones:** La vigilancia activa se anticipa a la aparición de posibles riesgos para el paciente, por lo que se recomienda considerarla para reforzar los programas de vigilancia de uso de medicamentos en el país.

Abstract

Introduction: Active surveillance is necessary to monitor the safety of all drugs and identify risks. **Objective:** To describe the results of the active surveillance of drugs by the Network of Pharmacovigilance Focal Points of the National Regulatory Authority in Cuba in the period 2018-2019. **Methods:** Observational, descriptive and cross-sectional studies of active pharmacovigilance were carried out, using the Sentinel Surveillance Strategy through the focal points of the regulatory authority. The studies were multicenter and worked with the universe of patients who received treatment with the drugs under surveillance. The reports made were incorporated into the national pharmacovigilance database. **Results:** Active surveillance of drug safety was carried out in 29 and 27 focal points in 2018 and 2019, respectively. 2609 reports of adverse drug reactions were registered, which represented 8.5% of all reports. The main drugs related to the reports were amoxicillin 500 mg capsules (9.7%) and misoprostol 200 µg tablets (7.5%). Moderate, probable and frequent reactions predominated. A series of cases of adverse reactions to ciprofloxacin 200 mg bulbs was reported in a unit of national subordination, focal point of the Regulatory Authority. **Conclusions:** Active surveillance anticipates the appearance of possible risks for the patient, therefore it is recommended to consider it to reinforce drug use surveillance programs in the country.

Keywords

adverse drug reactions; active surveillance; pharmacovigilance

Recibido: 10/11/2020
Aceptado: 09/12/2020

INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia ha contribuido a que se desarrollen medidas reguladoras relacionadas con la autorización de la comercialización de medicamentos nuevos y además se vigile la aparición de posibles reacciones adversas a medicamentos (RAM) una vez que se han registrado. De tal forma que se han podido identificar reacciones adversas y problemas relacionados con los medicamentos que no fueron visibles durante las fases de investigación clínica previas.⁽¹⁾

En Cuba, la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) está a cargo del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), el cual coordina y es el efector principal del sistema de Vigilancia Poscomercialización de Medicamentos. Este sistema funciona con la participación de diferentes efectores centrales con funciones y responsabilidades bien definidas.⁽²⁾

El CECMED cuenta con una Red de Puntos Focales desde el 2014, que utiliza como método la vigilancia activa a través de sitios centinelas.⁽³⁾ Este método está basado en la búsqueda, recolección sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos adversos causados por medicamentos. La vigilancia activa se enfoca en fármacos específicos, en poblaciones vulnerables o en reacciones adversas de interés. Las instituciones focales establecen un compromiso para

mantener una comunicación expedita y regular mientras se encuentren en el plazo de vigilancia, que generalmente oscila entre 1 y 3 meses según el tipo de medicamento, paciente o motivo por el cual se realiza la vigilancia.⁽⁴⁾ Se mantiene contacto entre los miembros de la Red a través de comunicaciones y actividades de información, cooperación y capacitación sobre los problemas de uso y seguridad de los medicamentos, así como todas las que apoyen la toma de decisiones para mejorar el uso de los medicamentos en el país.⁽³⁾

Alfonso Orta y otros reportan una experiencia de trabajo con 27 puntos focales, durante el periodo 2014 al 2017, en el que se llevaron a cabo 130 vigilancias activas a medicamentos. Se reportó 1375 reacciones adversas, donde predominaron las moderadas con bajo porcentaje de reacciones graves que motivaron acciones reguladoras.⁽⁵⁾

Por todo ello, se necesita la realización de vigilancias activas para el seguimiento de la seguridad de todos los medicamentos y la identificación de los riesgos asociados una vez comercializados en el país y tomar acciones reguladoras oportunas.

El presente trabajo tiene como objetivo describir los resultados de la vigilancia activa de los medicamentos por la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Nacional Reguladora en Cuba en el periodo 2018-2019.

MÉTODOS

Se realizaron estudios observacionales, descriptivos y transversales de farmacovigilancia activa, utilizando la estrategia de vigilancia centinela a través de los puntos focales de la autoridad reguladora (unidades y sitios centinelas).

Los estudios fueron multicéntricos y los criterios que se tuvieron en cuenta para su realización fueron:

- Medicamentos de interés para el Sistema Nacional de Salud, para la ARN o para las instituciones o unidades centinelas.
- Poblaciones vulnerables o centinelas de interés en la vigilancia (anciano, embarazadas y mujeres en lactancia).

Se trabajó con el universo de pacientes que recibieron tratamiento con los medicamentos objeto de la vigilancia en las instituciones seleccionadas.

En una primera etapa se realizó la revisión periódica de la literatura para la búsqueda de alertas internacionales relacionadas con la seguridad de los medicamentos. Se revisó el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) de Cuba del 2018 y 2019. Se analizó las incorporaciones por sustitución de importaciones y las nuevas introducciones, y se conformó el listado de vigilancia intensiva para cada año estudiado.

Además, en una segunda etapa se confeccionó protocolos específicos de vigilancia, los cuales tuvieron en su mayoría una duración de 1 a 3 meses:

1. Vigilancia de la seguridad y efectividad del misoprostol.
2. Vigilancia de la seguridad y efectividad de la bupivacaina.
3. Vigilancia de la seguridad de los antirretrovirales, por ser una línea permanente de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).
4. Vigilancia de la seguridad y uso de los antimicrobianos, por ser Cuba integrante del proyecto regional: Iniciativa de las Agencias Reguladoras Nacionales (ARN) de medicamentos

para la contención de la resistencia antimicrobiana en el marco de los planes regional y global sobre el tema.

5. Vigilancia de productos de la Empresa Laboratorio Farmacéutico de Sueros y Hemoderivados Adalberto Pesant.

En todo momento se mantuvo el intercambio con los profesionales sanitarios de los puntos focales para la aclaración de las interrogantes que surgieron durante las investigaciones.

Después de la etapa de recolección de la información y cierre de las vigilancias, se realizó el análisis y la evaluación por los especialistas de la ANR, y los reportes realizados se incorporaron a la base de datos nacional de farmacovigilancia.

En el procesamiento de los datos se utilizó la estadística descriptiva (frecuencias absolutas y relativas), y los resultados se expusieron 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 que presentaron RAM o fueron objeto de la vigilancia farmacológica. Esta información tuvo carácter confidencial.

RESULTADOS

La vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos se realizó en 29 y 27 puntos focales en el 2018 y 2019, respectivamente. Se mantuvieron los 18 sitios institucionales, y como representación de los puntos provinciales, Santiago de Cuba, Holguín, Camagüey y La Habana participaron activamente en las vigilancias. Se mantuvo la presencia de los tres niveles de atención médica (Tabla 1). Una de las vigilancias diseñadas presentó alcance nacional.

Tabla 1 - Puntos focales de la ARN que participaron en la vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos. CECMED, 2018-2019

Tipo de puntos focales	2018		2019	
	No.	%	No.	%
Institucionales	18	62,1	18	66,7
Municipales	5	17,2	4	14,8
Provinciales	6	20,7	5	18,5
Total	29	100,0	27	100,0

En el periodo se diseñó 38 vigilancias activas las cuales culminaron en su totalidad. Durante el 2018 se vigiló los medicamentos que fueron "sustitución de importaciones" tales como amantadina 100 mg cápsulas, atropina sulfato 0,5 mg/mL en ampula, labetalol 5 mg/mL en ampula de 20 mL, entre otros. Se introdujo el interferón alfa 2B y gamma humano recombinante en inyección (Heberferón) para el tratamiento del cáncer de piel, y la estreptoquinosa en supositorio (Proctokina@ SK recombinante) para el tratamiento no invasivo de las hemorroides agudas.

En el 2019, se vigilaron las incorporaciones por sustitución de importaciones tales como: ácido acetilsalicílico 81 mg en tabletas entéricas; ácido fólico 50 mg en bulbo; carboplatino

150 mg en bulbo; clindamicina 300 mg en cápsulas y ondansetrón 8 mg en tabletas. Además, se observaron las nuevas incorporaciones de producción nacional como ambroxol 15 mg/5 mL jarabe; losartán 50 mg tabletas; haloperidol 5 mg por 20 tabletas; cefixima 100 mg en polvo para suspensión oral y como parte de las nuevas introducciones de fármacos importados dolutegravir 50 mg en tabletas y sofosbuvir 400 mg + ledipasvir 90 mg comprimidos.

Otras fuentes de identificación de las vigilancias activas fueron las notificaciones de quejas de fallos en la calidad y efectividad por los diferentes subsistemas, las líneas permanentes de vigilancia de la Organización Panamericana de la Salud en la región, el interés de las instituciones de salud participantes y a solicitud de la propia autoridad reguladora.

Se registraron 2609 reportes de reacciones adversas a medicamentos por este tipo de método en la base de datos, lo cual representó el 8,5 % del total de reportes. En el 2018 se reportó 401 y en el 2019 se registró 2208 reportes. Los principales fármacos relacionados con las notificaciones fueron amoxicilina 500 mg en cápsulas; misoprostol 200 µg tabletas; azitromicina 500 mg en tabletas; cefalexina 500 mg en cápsulas; metronidazol oral 250 mg en tabletas y haloperidol 1,5 mg tabletas (Tabla 2).

Otros medicamentos mostraron menor número de reportes como la doxiciclina 100 mg; amoxicilina 125 mg/5 mL en suspensión; Heberferón®, amantadina y bupivacaína. No se registró reacciones adversas a la digoxina en jarabe; agua estéril para inyección (500 mL), dextranso-70 (500 mL); dextrosa 30 % (500 mL); labetalol; Proctokinasa® SK Recombinante; dolutegravir 50 mg tabletas; sofosbuvir 400 mg + ledipasvir 90 mg comprimidos; carboplatino 150 mg en bulbo; ondansetrón 8 mg en tabletas y losartán 50 mg en tabletas.

Tabla 2 - Principales fármacos sospechosos relacionados con el reporte de reacciones adversas por vigilancia activa. CECMED, 2018-2019

Fármaco bajo vigilancia	No.	%*	Reacciones adversas medicamentosas detectadas
Amoxicilina cápsulas 500 mg	254	9,7	Erupción cutánea, diarreas, urticaria, eritema, náuseas, prurito, habones y eritema multiforme
Misoprostol 200 µg tabletas	197	7,5	Expulsión incompleta, diarreas, sangramiento vaginal, vómitos, escalofríos y fiebre
Azitromicina tabletas 500 mg	173	6,6	Dispepsia, trastornos gastrointestinales, palpitaciones, vértigo, fatiga e hipersensibilidad
Cefalexina 500 mg cápsulas	157	6,0	Erupción cutánea, eritema, diarrea, mareos, prurito, urticaria y cefalea
Metronidazol 250 mg tabletas	150	5,7	Trastornos gastrointestinales, cefalea, erupción cutánea, urticaria y sabor metálico
Ciprofloxacino 250 mg tabletas	140	5,3	Trastornos gastrointestinales, erupción cutánea, taquicardia y visión borrosa
Haloperidol 1,5 mg tabletas	127	4,7	Trastornos extrapiramidales, temblor y rigidez muscular

*En relación con el total de reportes por vigilancia activa.

La evaluación de la intensidad se muestra en la figura 1. Se observó un predominio de las reacciones adversas moderadas en cada año (70,7 % en el 2018 y 65 % en el 2019) respecto al total de reportes por vigilancia activa para cada año. En el 2018 no se reportó casos mortales y en el 2019 representó un 0,2 %.



Fig. 1 - Reacciones adversas a medicamentos reportadas por vigilancia activa según la intensidad. CECMED, 2018-2019.

Durante la evaluación de la imputabilidad, se observó un predominio de las reacciones probables (74,8 % en el 2018 y 85,3 % en el 2019), en relación con el total de reportes por vigilancia activa en cada año. Las reacciones definitivas y condicionales fueron minoría (Fig. 2).

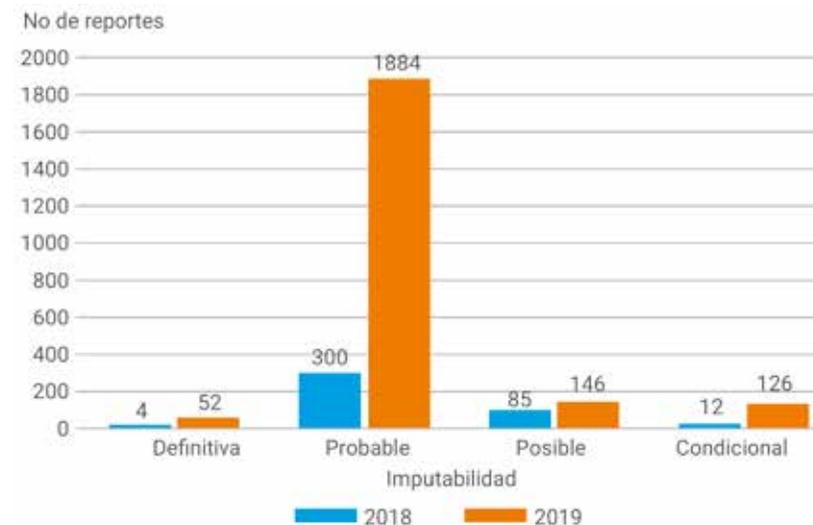


Fig. 2 - Reacciones adversas a medicamentos notificadas por vigilancia activa según imputabilidad. CECMED, 2018-2019.

En relación con el análisis de la frecuencia de aparición, predominaron en el 2018 las reacciones ocasionales (45,1 %) y en el 2019 las frecuentes (58,8 %). Las reacciones raras y no descritas mostraron bajos porcentajes.

Como parte de la notificación de otros problemas relacionados con los medicamentos por los puntos focales, se reportó una serie de casos de reacciones adversas a la ciprofloxacina 200 mg en bulbos en una unidad de subordinación nacional, punto focal de la Autoridad Reguladora. Se identificó a siete pacientes con reacciones adversas que correspondieron en cinco casos con reacciones locales en la zona de la inyección (enrojecimiento, prurito, hinchazón y dolor) durante la administración del medicamento, un paciente con erupción cutánea generalizada, prurito, rubefacción y otro con erupción cutánea a nivel del tórax y el cuello. En todos los casos se evaluó la intensidad como moderada y se clasificaron como probables según la imputabilidad. La frecuencia de aparición según los pacientes expuestos en el hospital fue del 6,1 %. No se reportó casos similares en el resto del país para los lotes relacionados.

DISCUSIÓN

Las estrategias de vigilancia activa, si bien no resuelven todos los problemas de seguridad del medicamento, sí ofrecen aportes, ya que se anticipan a la aparición de posibles riesgos para el paciente o grupos de pacientes, por lo que se recomienda considerar esta herramienta para reforzar los programas de farmacovigilancia en las instituciones.

Esta forma de vigilancia permite monitorizar, de un modo continuo, todos los eventos que les suceden a enfermos en una determinada unidad o sala de hospitalización. Esta actividad puede llevarse a cabo de muchos modos, a través del personal de enfermería específicamente entrenado, los farmacéuticos o los prescriptores. Del mismo modo, se pueden monitorizar de forma más o menos directa a pacientes atendidos en determinados servicios como Urgencias, Nefrología, Cardiología, Geriátrica o en cualquier otra área que se considere de interés. El enfoque consiste en analizar a todos los atendidos, o solamente a determinados grupos, que tienen en común el recibir algún medicamento o grupo de ellos o sufrir de alguna enfermedad concreta (*diagnósticos alertantes*).⁽⁶⁾

En relación con los principales fármacos sospechosos relacionados con las reacciones adversas en este periodo por vigilancia activa, se muestra un predominio de los antimicrobianos. Este resultado se corresponde con lo descrito en la literatura, pues este grupo farmacológico es responsable de un 59 % de todas las reacciones alérgicas. Más de la mitad se deben a las penicilinas, y dentro de ellas la amoxicilina. También se reportan los macrólidos y las quinolonas, aunque en menor frecuencia.⁽⁷⁾

El predominio de las reacciones adversas a los antimicrobianos se justifica porque el CECMED en calidad de Autoridad Reguladora Cubana es punto focal y participa en el proyecto regional para la contención de la resistencia antimicrobiana. Una de las líneas de trabajo son los programas de optimización de uso (PROA), donde la seguridad es uno de los criterios a tener en cuenta para la selección y el seguimiento de los tratamientos.

Durante el análisis de los casos con reacciones adversas al misoprostol, se observó predominio de la falla terapéutica, pues a pesar de que las pacientes estaban recibiendo la dosis

máxima recomendada, no se consiguió el efecto deseado en un grupo de ellas. El porcentaje de efecto farmacológico insuficiente se corresponde con lo descrito por Varona Sánchez y otros.⁽⁸⁾ No obstante, se deben vigilar los factores que pudieran influir en la falla de efectividad para obtener una adecuada respuesta terapéutica. Los datos de seguridad del medicamento se corresponden con lo referido en la literatura y eran esperados por el tipo de investigación.

El predominio de reacciones adversas moderadas se justifica porque son reacciones que provocan hospitalización o atención en servicio de urgencia. Generalmente, se requiere suspender el medicamento, imponer tratamiento farmacológico a la RAM y el paciente presenta malestar suficiente que interfiere con la actividad usual. Los resultados concuerdan con estudios internacionales que reportan predominio de las RAM moderadas como el de Rosete en México que reporta 47,2 %.⁽⁹⁾ En una revisión sistemática llevada a cabo en 2012 predominaron las RAM moderadas y leves (81,3 % y 13,4 %, respectivamente).⁽¹⁰⁾ Este resultado se corresponde con lo notificado por Alfonso y otros en el 2018, cuyo trabajo muestra de igual forma un predominio de moderadas y leves.⁽⁵⁾

Las reacciones adversas graves y mortales reportadas en el periodo se corresponden con reacciones de hipersensibilidad del tipo anafilaxia, *shock* anafiláctico, disnea y necrólisis tóxica epidérmica ocasionadas por los antimicrobianos fundamentalmente.

En relación con el predominio de reacciones probables, existen estudios nacionales que hallaron reacciones de este tipo en su mayoría, como el de Jiménez y otros⁽¹¹⁾ y Rodríguez y otros⁽¹²⁾ en el año 2012. Este predominio se explica por la inexistencia de causa alternativa en el momento de notificar la RAM y realizar el interrogatorio farmacológico, no contar con la reexposición al fármaco, y, por tanto, la no reaparición de la reacción.

En el estudio predominaron las RAM frecuentes y ocasionales, resultado similar al de la literatura internacional, lo que corrobora que se reportan más las RAM que se conocen, que por lo general son las más frecuentes. Se debe trabajar más en la identificación de las reacciones menos frecuentes como las raras y las no descritas.

Relacionado con la serie de casos identificada, los pacientes desarrollaron reacciones de hipersensibilidad a la ciprofloxacina. Las manifestaciones clínicas concuerdan con las reacciones alérgicas conocidas y descritas en la literatura para el medicamento. En cinco pacientes (71,4 %) existió un contacto previo con el fármaco implicado que causó la sensibilización, pues las reacciones aparecieron entre el tercer y quinto días de tratamiento. En dos pacientes ocurrió durante la primera administración, lo cual pudiera estar relacionado con una exposición previa al fármaco desconocida por el paciente, o que se haya sensibilizado a otro fármaco con reactividad cruzada al que causó la reacción.

Se reporta un caso con antecedentes de alergia a los betalactámicos, considerado factor de riesgo para desarrollar reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones mejoraron al retirar el fármaco en todos los pacientes. Las reacciones alérgicas a las quinolonas son infrecuentes; no obstante, los reportes presentados se corresponden con características independientes a las acciones propias del medicamento, y dependientes de una respuesta anómala del paciente.

CONCLUSIONES

Estos métodos de vigilancia activa no solo deben servir para la identificación y la evaluación de reacciones adversas por medicamentos, sino también para mejorar la calidad de la atención médica y el *confort* del paciente. Una vez comercializado, el medicamento deja atrás el seguro y resguardado medio científico de los ensayos clínicos, para convertirse legalmente en un producto de consumo público.

Un buen servicio de gestión de la seguridad de medicamentos y de farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados a medicamentos y la prevención de reacciones adversas a medicamentos. Además, es una ayuda a los profesionales sanitarios y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio-riesgo con una terapia segura y eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2.ª ed. Barcelona: Salvat Medicina; 1993. pp. 95-107.
- Hevia-Pumariaga RB, Hernández-Mullings AO, Pereda-Rodríguez D, Barbán-Lores D, Ortega-Larrea G, Yáñez-Vega R, et al. Principales resultados del Sistema de Vigilancia Postcomercialización de Medicamentos. Anuario Científico CECMED. 2012;10:39-53.
- Alfonso Orta I, Jiménez López G, Ortega Larrea G, Hevia Pumariaga R, Calvo Barbado DM, Acosta Reynaldo D. Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora en Cuba. Rev Cubana Farmacia. 2017;51(1).
- Jiménez López G, Alfonso Orta I. Vigilancia activa como estrategia para potenciar la seguridad de medicamentos. Experiencias de diseño de estudios en Cuba. Boletín de Información sobre Medicamentos. Abril 2016;11;02:11-2.
- Alfonso Orta I, Jiménez López G, Martínez Rodríguez A, López Leyte M, Abreu Perú PM, Fernández Tablada ME, et al. Vigilancia activa relacionada con la seguridad de los medicamentos desde la autoridad reguladora nacional. Anuario Científico CECMED. 2018;16:43-8.
- Berga-Culleré C, Gorgas-Torner MQ, Altimiras-Ruiz J, Tuset-Creus M, Besalduch-Martín M. Detecting adverse drug events during the hospital stay. Farm Hosp. 2009;33(6):312-23.
- Aguilella MJ, Jiménez MJ, Cordero AM, Herreros A. Revisión actualizada de las alergias a medicamentos. Revista de la OFIL. 2009;19(4):16-28.
- Varona Sánchez JA, Borrego López JA, Formoso Martín LE, Martínez Martínez-Pinillo A. Misoprostol en la interrupción temprana del embarazo en pacientes adolescentes. Rev Cubana Obst Ginecol. 2010;36(1):97-108.
- Rosete A. Farmacovigilancia en instituciones de Salud. Rev Invest Med Sur Mex. 2011;18(3):102-10.
- Salas SG, Pérez ME, Meléndez SG, Castro LI. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. Rev Mex Cienc Farm. 2012;43(3):19-35.
- Jiménez G, Tasé MJ, Peña MA, Hernández A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000-2008. Electron J Biomed. 2012 Jun [Acceso 19/02/2018];2:21-6. Disponible en: <http://www.biomed.uninet.edu/2012/n2/jimenez.html>
- Rodríguez S, Cruz F, Jiménez G, Casas Y. Caracterización y costo de reacciones adversas medicamentosas. Hospital Lucía Íñiguez, 2010. Rev Cubana Farmacia. 2012;46(supl. 1):1-5.

Conflicto de interés

La autora declara que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autores

Ismayr Alfonso Orta <https://orcid.org/0000-0002-0694-7022>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Giset Jiménez López <https://orcid.org/0000-0001-9103-7172>: Redacción del borrador del artículo. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Grisel Viña Perez <https://orcid.org/0000-0002-8640-3067>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Patria María Abreu Perú <https://orcid.org/0000-0003-1463-1551>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

María Elena Fernández Tablada <https://orcid.org/0000-0002-7923-0081>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Carlos Mosqueda Gorina <https://orcid.org/0000-0002-7350-1434>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Lourdes Broche Villareal <https://orcid.org/0000-0002-2971-3683>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Reynaldo Hevia Pumariaga <https://orcid.org/0000-0002-4271-244X>: Recopilación de información. Gestión de las referencias bibliográficas. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.



Artículo de opinión y análisis

Ecofarmacovigilancia, una necesidad para la protección del medioambiente

Ecofarmacovigilance, a necessity for the protection of the environment

Francisco Debesa García,¹ Grisel Viña Pérez,² Ismary Alfonso Orta^{3*}

Resumen

El término *ecofarmacovigilancia* surge en el contexto de una sociedad basada en el consumo de medicamentos y productos químicos y debido a la necesidad de proteger el medioambiente de estos. Diferentes organizaciones dedicadas a la protección e investigación en materia de salud y medioambiente han estimado que millones de personas y animales están expuestos a niveles elevados de compuestos tóxicos, que pueden estar presentes en el agua, el suelo, el interior de las casas o el lugar de trabajo de muchas personas. Por ello es importante identificar los problemas de impacto ambiental que generan los productos farmacéuticos y sus residuos activos en el medioambiente, así como concientizar a la población del correcto uso y desecho de los medicamentos. El objetivo final de la ecofarmacovigilancia es reducir el daño al medioambiente que causan los medicamentos sobrantes, por lo cual el enfoque a largo plazo no debería ser solo cómo deshacerse adecuadamente de los medicamentos, sino más bien la forma de minimizar y, en última instancia, eliminar la generación de residuos de estos productos. En Cuba se vienen dando los primeros pasos en la organización superior de dirección empresarial BioCubaFarma a través de su empresa distribuidora EMCOMED en trabajo conjunto con otros organismos como el Ministerio de Salud Pública y el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de Cuba para lograr un mecanismo de logística inversa que permita recoger todos los desechos de medicamentos y reactivos y contar con incineradores propios para darles un destino final adecuado.

Palabras clave

ecofarmacovigilancia; medioambiente; medicamentos

Keywords

ecopharmacovigilance; environment; medicines

Abstract

The term *ecopharmacovigilance* arises in the context of a society based on the consumption of drugs and chemical products and due to the need to protect the environment from these. Different organizations dedicated to protection and research on health and the environment have estimated that millions of people and animals are exposed to high levels of toxic compounds, which can be present in water, soil, inside houses or the place work of many people. Therefore, it is important to identify the environmental impact problems generated by pharmaceutical products and their active waste in the environment, as well as to make the population aware of the correct use and disposal of medicines. The ultimate goal of *ecopharmacovigilance* is to reduce the damage to the environment caused by leftover drugs, so the long-term focus should not just be how to properly dispose of drugs, but rather how to minimize and ultimately eliminate the generation of waste from these products. In Cuba, the first steps are being taken in the superior business management organization BioCubaFarma through its distribution company EMCOMED in joint work with other organizations such as the Ministry of Public Health and the Ministry of Science, Technology and Environment of Cuba to achieve a reverse logistics mechanism that allows collecting all drug and reagent waste and having its own incinerators to give them a suitable final destination.

Recibido: 18/11/2020
Aceptado: 09/12/2020

INTRODUCCIÓN

Durante todo el siglo xx miles de sustancias químicas y farmacéuticas se introdujeron en el mercado y los seres humanos las utilizaron diariamente en los animales, la industria química y farmacéutica y en la agricultura. Cada año se estima que 100 000 toneladas de antibióticos se emplean en todo el mundo.⁽¹⁾

En un artículo publicado por *The New York Time* en el año 2007 se aseveraba "Nuestro hogar, la tierra está en peligro (...) las sustancias químicas incluidas las farmacéuticas podrían estar contribuyendo a esto."⁽²⁾

La amplia presencia de medicamentos y sus metabolitos dispersos en el medioambiente constituyen un riesgo potencial directo o indirecto para los seres humanos.⁽³⁾

El término *ecofarmacovigilancia* surge en una sociedad basada en el consumo de medicamentos y productos químicos y por la necesidad de proteger al medioambiente de estos. La ecofarmacovigilancia se define como la ciencia y las actividades asociadas con la detección, la evaluación, el reconocimiento y la prevención de los efectos adversos u otros problemas relacionados con la presencia de los productos farmacéuticos (PF) en el medioambiente,⁽⁴⁾ que afectan a los seres vivos debido a la presencia de los PF en los suministros de agua y la cadena alimentaria a través de varias formas:⁽⁵⁾

- mediante la excreción del paciente;
- la liberación directa en el sistema de aguas residuales de los hospitales, durante la fabricación de medicamentos, o disposición a través de baños y eliminación de los medicamentos no utilizados o caducos;

¹Empresa Comercializadora de Medicamentos (EMCOMED). Camagüey, Cuba.

²Departamento de Medicamento y Tecnología Médica. Dirección Provincial de Salud de Camagüey, Cuba.

³Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ismary@cecmecmed.cu

- la absorción de los lodos de depuradoras, incluyendo el riego con aguas residuales tratadas o no tratadas;
- la excreción directa en praderas por animales medicados.⁽⁵⁾

Diferentes organizaciones dedicadas a la protección e investigación en materia de salud y medioambiente, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Estadounidense de Protección del Ambiente y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer han estimado que millones de personas y animales están expuestos a niveles elevados de compuestos tóxicos y que estos pueden permanecer en el agua, en el suelo, en el interior de las casas o en el lugar de trabajo de muchas personas. Por ello, es importante identificar los problemas de impacto ambiental por la presencia de los PF y sus residuos activos en el medioambiente, así como concientizar a la población del uso correcto y desecho de los medicamentos.⁽⁵⁾

De la farmacovigilancia a la ecofarmacovigilancia

Desde los años 30 con la serie de muertes provocadas por el dietilenglicol en el elixir de sulfanilamina se comenzó a valorar la existencia de riesgos en el consumo de los medicamentos, pero no fue hasta el desastre de la talidomida en los años 60 cuando nacieron alrededor de 10 000 niños con focomelia que la humanidad comprendió la necesidad de contar con sistemas de vigilancia para prevenir o mitigar la aparición de las reacciones adversas a los medicamentos.⁽⁶⁾

De esta tragedia se aprendió:

- La necesidad de realizar *estudios clínicos* adecuados antes de la comercialización de los productos.
- La necesidad de establecer *regulaciones* por parte de los gobiernos en materia de seguridad de medicamentos.
- La necesidad de crear *sistemas* que identifiquen las reacciones adversas.
- La necesidad de evitar la *utilización innecesaria* de medicamentos.
- Con una adecuada acción pueden *minimizarse* de manera exitosa la mayoría de los *riesgos* a medicamentos.

A finales del siglo pasado y primeros años del presente comenzó la preocupación por la presencia cada vez mayor de principios activos farmacéuticos en el medioambiente provenientes de los fármacos liberados al entorno, los cuales comienzan a relacionarse con efectos nocivos sobre el medioambiente, la flora, la fauna y los seres humanos. En la tabla 1 se puede ver en qué se diferencian estos dos términos:

El término ecofarmacovigilancia es introducido por Daughton y Ruhoy para ampliar la gama de preocupaciones con respecto a los efectos adversos de los fármacos que incluye el medioambiente como una forma de hacer ver la necesidad de proteger, al mismo tiempo, la salud humana y la salud ecológica. Es un concepto que integra la farmacovigilancia a la ecofarmacovigilancia.⁽⁷⁾

Se constituye en la idea convencional de farmacovigilancia expandida más allá del enfoque convencional sobre reacciones adversas a medicamentos (RAM) y se le incluye las preocupaciones ambientales.

Tabla 1 - Diferencias entre los términos farmacovigilancia y ecofarmacovigilancia

Aspectos a comparar	Farmacovigilancia	Ecofarmacovigilancia
Periodo analizado	Desde la comercialización hasta el consumo	Desde la producción hasta la eliminación
Profesionales involucrados	Profesionales de la salud	Funcionarios de salud pública, salud ambiental, ingenieros, químicos, agricultores y veterinarios
Afectaciones	Pacientes consumidores de medicamentos	Todo el entorno (población humana y animal y la agricultura)
Alcance de la vigilancia	Seres humanos	Seres humanos, animales, plantas y medioambiente en general
Enfoque	Salud pública	Salubrista y ambientalista

El objetivo final de la ecofarmacovigilancia es el reducir el daño al medioambiente que puedan producir los medicamentos sobrantes, por lo cual el enfoque a largo plazo no debería ser solamente cómo deshacerse adecuadamente de los medicamentos, sino más bien la forma de minimizar y, en última instancia, eliminar la generación de residuos de estos productos.

En la figura 1 se observa los grupos farmacológicos y sus efectos más frecuentemente vinculados a la acción de los medicamentos en el medioambiente.⁽⁸⁾



Fig. 1 - Grupos farmacológicos y efectos más frecuentemente vinculados a la acción de los medicamentos en el medioambiente.

Presencia de productos farmacéuticos residuales en el medioambiente

En 1999, en Estados Unidos se realizó un estudio del análisis de diferentes fuentes de aguas residuales, superficiales, subterráneas y agua potable, en los que se identificó la presencia de fármacos de diferentes clases terapéutica.⁽⁹⁾ En España se hallaron en el medio acuático 19 PF.^(10,11)

En el Ártico, el Servicio Geológico de los Estados Unidos (USGS) detectó la presencia de residuos de 150 PF de uso humano y animal.⁽¹²⁾ En 1975 y 1977 se encontraron concentraciones traza de ácido clorhídrico y salicílico en aguas tratadas.⁽⁹⁾ La investigación sobre el efecto de la presencia de los PF en el medioambiente comenzó a principios de 1990, pues hasta ese momento los fármacos y sus metabolitos activos eran ignorados en gran medida debido a su solubilidad relativa y la contención en las vías fluviales.⁽¹⁰⁾

Por lo anteriormente expuesto es fundamental la evaluación de riesgo ambiental (ERA) de todos los proyectos en la práctica de la ecofarmacovigilancia que engloba todas las evaluaciones de predicción de riesgos potenciales, basados en estudios experimentales de laboratorio, y cuyo objetivo es reducir al mínimo el posible impacto ambiental farmacéutico.^(12,13,14,15,16,17,18,19)

Clasificación de desechos

Según la clasificación de la OMS⁽¹⁹⁾ se entiende por *desecho* todo objeto, material o sustancia descartada por su propietario, una vez que este considere que ha perdido su valor o funcionalidad.⁽¹⁸⁾

Los residuos producidos se pueden clasificar en dos grandes grupos en función del riesgo que representan para la salud de la población. Estos son:

1. Residuos comunes: Conforman la mayor parte de los residuos generados en un establecimiento farmacéutico, sea este una farmacia hospitalaria o comunitaria. No representan un riesgo adicional para la salud humana y por tanto no requieren de un manejo especial. Tiene el mismo grado de contaminación que los residuos domiciliarios.
2. Residuos peligrosos: Se subdividen en *bioinfecciosos* y *especiales*:
 - a. Residuos bioinfecciosos: Son los que contienen agentes patógenos en suficiente concentración para transmitir enfermedades víricas, bacterianas, parasitarias o micóticas a la población y al personal expuesta a estos. Incluye los residuos impregnados con sangre de los pacientes y los objetos punzocortantes de uso común en farmacia comunitaria, tales como agujas de jeringas, vacunas vencidas o inutilizadas, entre otros.
 - b. Residuos especiales: Se consideran riesgosos para la población debido a sus propiedades fisicoquímicas; este grupo abarca:⁽²⁰⁾
 - Residuos químicos: pilas, baterías, termómetros rotos y sustancias.
 - Residuos farmacéuticos: medicamentos y fármacos vencidos, con condiciones de almacenamiento inapropiadas y envases en mal estado.

Un medicamento se vuelve residuo cuando ha pasado el límite que establece la fecha de vencimiento impresa en el envase que el fabricante proporciona. En primera instancia, dado que los medicamentos contienen sustancias químicas, la fecha de vencimiento es una aplicación e interpretación directa de los estudios de estabilidad de la sustancia química o el principio activo contenido en el medicamento y su interacción con los excipientes que la acompañan. A este respecto, un medicamento a la venta y durante su periodo de uso debe mantenerse estable, lo que generalmente significa que conserva las propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas requeridas. Esta causa de generación de residuos es la más conocida y respetada por el usuario al momento de determinar que el medicamento no es apto para su uso (Fig. 2).⁽¹⁸⁾

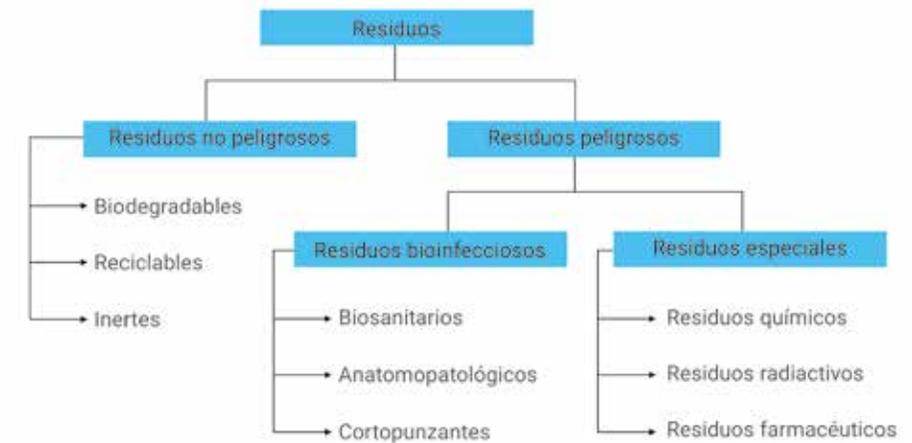


Fig. 2 - Clasificación general de los residuos según la Organización Mundial de la Salud.⁽¹⁸⁾

Medicamentos vencidos, restos de tratamientos en los hogares y contaminantes emergentes

Se denomina *contaminantes emergentes* a los productos químicos, tanto naturales como sintéticos, que no se miden ni controlan habitualmente en el medioambiente, pero que pueden producir efectos perjudiciales tanto en el medioambiente como en la salud humana.⁽¹⁹⁾

Cuando la población se deshace de los medicamentos caducos o no aptos para el consumo o que le han quedado de tratamientos realizados en su hogar, vertiéndolos en las aguas residuales o depositándolos en la basura está generando contaminantes emergentes, ya que estos residuos pueden ocasionar daños al medioambiente. Asimismo, los medicamentos administrados a animales o los químicos utilizados en el medio rural son arrastrados por la lluvia hacia ríos y lagos donde se convierten en contaminantes emergentes.

Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo de estos contaminantes, ya que una vez que entran en la cadena alimenticia pueden llegar a los seres humanos.⁽¹⁹⁾

Medicamentos vencidos, restos de tratamientos en los hogares y daños al medioambiente

Los medicamentos vencidos y otros no utilizables representan un factor importante de contaminación al medioambiente, debido a que cuando son descartados de manera incorrecta generan consecuencias que afectan de manera directa al medioambiente y a la vez de manera indirecta a la salud.^(20,21)

Es importante destacar que los medicamentos vencidos y otros no utilizables resultan ser un tipo de contaminante diferente a los contaminantes químicos industriales convencionales por sus características distintivas, entre ellas se pueden mencionar:

- Son sustancias farmacológicamente activas formadas por moléculas grandes y químicamente complejas, muy diferentes en peso molecular, estructura, funcionalidad y forma, etc.
- Los fármacos se han diseñado para desarrollar una acción terapéutica e interactuar con receptores específicos en el ser humano y los animales, así también para ejercer una respuesta

tóxica contra organismos infecciosos como bacterias, hongos, virus y parásitos. Esto puede provocar consecuencias negativas en el funcionamiento del organismo de algunas especies que pudiesen interactuar con estos desechos una vez presentes en el medioambiente.

- La persistencia en el medioambiente es bastante prolongada, por ejemplo, es más de un año para fármacos como la eritromicina, ciclofosfamida, naproxeno y sulfametoxazol, y de varios años para otros como el ácido clofíbrico, por lo que pueden acumularse alcanzando niveles biológicamente activos.⁽²²⁾

Entre los daños ocasionados al medioambiente que son el resultado del descarte inadecuado de los medicamentos caducos y otros no aptos para el consumo, se identifican principalmente los tipos de contaminación siguientes:

- Contaminación del agua.
- Contaminación del aire.

Otros estudios han encontrado la presencia de más de 98 medicamentos y metabolitos en tejidos de invertebrados marinos que forman parte de la cadena alimenticia de predadores mayores y humanos.⁽²³⁾

Situación en Cuba

En Cuba desde el año 1997 existe la Ley para la protección del medio ambiente. Varias instituciones del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y BioCubaFarma han emitido regulaciones para dar seguimiento a los desechos de medicamentos, pero es criterio de los autores que debe revisarse y actualizarse los manuales referentes al tratamiento de los desechos de medicamentos en los hospitales y que no existe nada regulado en relación con los medicamentos que se desechan por parte de los pacientes en sus hogares.

Además, se vienen dando los primeros pasos en la organización superior de dirección empresarial BioCubaFarma a través de su Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (EMCOMED) en trabajo conjunto con otros organismos como el MINSAP y el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de Cuba (CITMA), para lograr un mecanismo de logística inversa que permita recoger todos los desechos de medicamentos y reactivos y contar con incineradores propios para darles un destino final adecuado a estos productos.

Conjuntamente con esto, debe establecerse como parte del Programa de la Tarea Vida la evaluación de la posible existencia de estos productos en el agua, para poder contar con resultados nacionales en esta temática tan poco documentada en el país, mediante la recopilación sistemática, la comparación, el análisis de datos y la comunicación de la información epidemiológica que permitan deducir posibles asociaciones entre la presencia de productos farmacéuticos en el medioambiente y sus posibles efectos en la salud, considerando la multiplicidad de factores que esto involucra.

Paralelamente debe trabajarse en la educación ambiental de profesionales y pacientes, en un uso racional y manejo ecológico de los productos farmacéuticos.

CONCLUSIONES

Los estudios sobre la ecotoxicidad de los medicamentos son frecuentes en la literatura médica científica, pero no en Cuba donde existen muy pocos estudios al respecto. Los principales efectos documentados en la literatura revisada están dirigidos hacia los efectos nocivos reproductivos, fallo renal, muerte, resistencia y trastornos endocrinos en varios grupos terapéuticos entre los que se encuentran los citotóxicos, los antibióticos, las hormonas, los AINE y los antidepresivos.

La mayoría de los estudios se han realizados en medios acuosos, sin duda un medio que facilita la distribución y diseminación de los contaminantes farmacéuticos en todos los seres vivos (plantas y animales, incluyendo a los humanos). Sin embargo, se debería analizar los posibles efectos de los productos farmacéuticos en otros medios como el aire o el suelo y las posibles consecuencias ecotóxicas en los seres vivos. Además, es necesario ampliar el análisis de los efectos nocivos en el ambiente y las consecuencias de todos los fármacos utilizados en la actualidad.

En algunos países, principalmente en los países europeos, Estados Unidos y Canadá, se han tomado medidas que conduzcan a la disminución de la contaminación ambiental con los productos farmacéuticos y, con ello, disminuir sus efectos nocivos.

La instauración de la ecofarmacovigilancia y el establecimiento de nuevas regulaciones enfocadas hacia la protección del medioambiente permitirán un mayor conocimiento y minimización de los riesgos relacionados.

Aunque todavía no hay evidencia científica de los efectos nocivos que pueden causar los principios activos farmacéuticos distribuidos en el medioambiente sobre la salud humana, la exposición crónica a estos podría sin dudas influir de alguna manera, de la misma forma en que se ha demostrado ya su acción en los animales.

Es de vital importancia el trabajo en educación ambiental por parte de médicos y farmacéuticos, contar con un sistema eficiente de recogida de desechos y con incineradores que cumplan con las buenas prácticas para poder dar un destino final adecuado a los productos farmacéuticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wise R. Antimicrobial resistance: priorities for action. *Antimicrob Chemother.* 2002;49:585-6.
2. Gore A. Moving beyond Kyoto. *The New York Times.* 2007 Jul 1 [online]. [Accessed 16/12/2018]. Available from: <http://www.nytimes.com/2007/07/01/opinion/01gore.html>.
3. Edwards IR, Hugman B, Lindquist M. Erice Statement 2009: communication, medicines and patient safety. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(2):207-8.
4. Holm G, Snape JR, Murray-Smith R, Talbot J, Taylor D, Sorme P. Implementing Ecopharmacovigilance in Practice: Challenges and Potential Opportunities. *Drug Saf.* 2013;36:533-46.
5. De Loera-González MA, Sánchez-Rodríguez SH, Castro-Pastrana LI, Flores-de la Torre JA, López-Luna A. Ecofarmacovigilancia. *Revista CENIC Ciencias Biológicas.* 2016 enero-abril;47(1):12-6.
6. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2.ª ed. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1993. pp. 271.

7. Medhi B, Sewal RK. Ecopharmacovigilance: An issue urgently to be addressed. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(5):547-9.
8. Moreno-Ortiz VC, Martínez-Núñez JM, Kravzov-Jinich J, Pérez-Hernández LA, Moreno-Bonett C, Altagracia-Martínez M. Los medicamentos de receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente. *Rev Mexicana Ciencias Farmacéuticas.* 2013;44(4):17-29.
9. Daughton CG y Ruhoy S. The afterlife of drugs and the role of pharmacovigilance. *Drugs Saf.* 2008;31(12):1069-8.
10. Quesada-Peñate I, Jauregui-Haza UJ, Wilhelm AM, Delmas H. Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. *Rev CENIC Ciencias Biológicas.* 2009;40(3):173-79.
11. Sara RM, Howard SW. Metting report: Pharmaceuticals in water- an interdisciplinary approach a republic. *Health Challenge.* 2010;118(7):1016-20.
12. Wang J, He B, Hu X. Human-use antibacterial residues in the natural environment of China: implication for ecopharmacovigilance. *Environ Monit Assess.* 2015;187(6):4514.
13. Kühler TC, Andersson M, Carlin G, Johnsson A, Akerblom L. Do biological medicinal products pose a risk to the environment? A current view on ecopharmacovigilance. 2009;32(11):995-1000.
14. Holm G, Snape JR, Murray-Smith R, Talbot J, Taylor D, Sörme P. Implementing ecopharmacovigilance in practice: challenges and potential opportunities. 2013;36(7):533-4.
15. Shore RF, Taggart MA, Smits J, Mateo R, Richards NL, Fryday S. Detection and drivers of exposure and effects of pharmaceuticals in higher vertebrates. *R Soc.* 2013;1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0570>
16. Yale SS. Mientras el uso de medicamentos repunta, las medicinas contaminan el agua y la vida salvaje. *Ecología social.* 2010. [Acceso 5/12/2018]. Disponible en: <http://e360.yale.edu/content/feature.msp?id=2263>
17. Sahu RM, Yadav R, Prasad P, Roy A, ChandrakaS. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for pharmacovigilance. *Springerplus.* 2014;3:695. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/2193-1801-3-695>
18. Esplugas S, Bila DM, Krause LG, Dezotti M. Ozonation and advanced oxidation technologies to remove endocrine disrupting chemicals (EDCs) and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in water effluents. *Pollution Prevention and Restoration of the Environment.* 2007;149(3):631-42.
19. Revannasiddaiah N, Kumar CA. India's progress towards Ecopharmacovigilance. *J Drug Discovery Therapeutics.* 2015 Aug;3(31):62-68.
20. Daughton CG, Ruhoy IS. The afterlife of drugs and the role of pharmacovigilance. 2008;(12):1069-82.
21. Organización Mundial de la Salud. Las dioxinas y sus efectos en la salud humana. [Acceso 10/12/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/Fac>
22. Secretaría de Integración Económica Centroamericana (SIECA). Reglamento Técnico Centroamericano. Productos farmacéuticos. Estudio de Estabilidad de medicamentos para uso humano. 2012. [Acceso 13/12/2018]. Disponible en: <http://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/normativas/DRS-Anexo-resolucion-20256-2010.pdf>
23. Richmond EK, Rosi EJ, Walters DM, Fick J, Hamilton SK, Brodin T, et al. A diverse suite of pharmaceuticals contaminates stream and riparian food webs. *Nature Communications.* 2018;9:4491. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-06822-w> | www.nature.com/naturecommunications

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Francisco Debesa García <https://orcid.org/0000-0002-7663-9682>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final y su aprobación.

Grisel Viña Pérez <https://orcid.org/0000-0002-8640-3067>: Análisis e interpretación de los datos y redacción del borrador del artículo. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ismay Alfonso Orta <https://orcid.org/0000-0002-0694-7022>: Gestión de las referencias bibliográficas. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.



Artículo original de investigación

Gestión del riesgo para la regulación de medicamentos en poblaciones especiales

Risk management for drug regulation in special populations

Giset Jiménez López,^{1*} Ismary Alfonso Orta,¹ Reynaldo Hevia Pumariega,¹ Alida Hernández Mullings¹

Resumen

Palabras clave

reacciones adversas; ancianos; niños; farmacovigilancia; reacciones adversas inesperadas

Introducción: En todo sistema de farmacovigilancia, la autoridad reguladora nacional debe establecer una estrategia para la priorización de las señales de seguridad de medicamentos, de acuerdo con el impacto de salud pública y para demostrar que los temas de alto riesgo se investigan en una primera instancia, por lo que se garantiza la proactividad del sistema. Si además este nuevo conocimiento se aplica a poblaciones especiales, se garantizan actividades de gestión de riesgo, incluida la prevención. **Objetivo:** Caracterizar las reacciones adversas inesperadas o desconocidas en poblaciones especiales. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de farmacovigilancia, en el último quinquenio en Cuba. Se trabajó con el universo de las notificaciones de pacientes con reacciones adversas clasificadas como no descritas para los fármacos sospechosos, reportadas en la base de datos nacional de farmacovigilancia. Se incluyó a las poblaciones especiales (niños y adultos mayores). Se excluyó las reacciones adversas notificadas para vacunas y dispositivos médicos, por tener subsistemas de vigilancia farmacológica diferentes. Se evaluaron los reportes según variables demográficas y propias de la reacción adversa. **Resultados:** De un total de 91 774 reportes se obtuvo 3362 notificaciones de reacciones adversas no descritas en poblaciones especiales (3,7 %). Predominó el sexo femenino con el 58,6 % (1970). Se identificó combinaciones fármaco-reacción adversa no descritas para ambas poblaciones especiales. **Conclusiones:** Se obtuvo una base de datos depurada con las combinaciones fármaco-reacción adversa no descritas en poblaciones especiales que serán sometidas a discusión en el grupo de expertos y para aplicar los métodos cuantitativos.

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: giset@cecmecmed.cu

Keywords

adverse reactions; seniors; children; pharmacovigilance; unexpected adverse reactions

Abstract

Introduction: In every pharmacovigilance system, the national regulatory authority must establish a strategy for prioritizing drug safety signals, according to the public health impact and to demonstrate that high-risk issues are investigated in the first instance, so the proactivity of the system is guaranteed. If this new knowledge is also applied to special populations, risk management activities are guaranteed, including prevention. **Objective:** To characterize unexpected or unknown adverse reactions in special populations. **Methods:** A descriptive pharmacovigilance study was carried out in the last five years in Cuba. We worked with the universe of notifications of patients with adverse reactions classified as not described for suspected drugs, reported in the national pharmacovigilance database. Special populations (children and older adults) were included. Adverse reactions reported for vaccines and medical devices were excluded as they have different drug surveillance subsystems. The reports were evaluated according to demographic variables and those specific to the adverse reaction. **Results:** From a total of 91 774 reports, 3362 notifications of undescribed adverse reactions were obtained in special populations (3.7%). The female sex predominated with 58.6% (1970). Undescribed drug-adverse reaction combinations were identified for both special populations. **Conclusions:** A refined database was obtained with the drug-adverse reaction combinations not described in special populations that will be subject to discussion in the group of experts and to apply quantitative methods.

Recibido: 20/11/2020

Aceptado: 09/12/2020

INTRODUCCIÓN

El análisis de la seguridad de un medicamento no finaliza con su comercialización, sino que es necesario estudiar las reacciones adversas, especialmente en los primeros años en el mercado, para caracterizar el perfil de seguridad del nuevo medicamento en la práctica clínica. Esta tarea es asumida por los sistemas de farmacovigilancia, los cuales deben analizar y gerenciar los riesgos de los medicamentos, una vez que están en el mercado.⁽¹⁾

Los sistemas de farmacovigilancia están destinados a recoger, analizar y distribuir información acerca de las reacciones adversas, y deben recomendar las medidas que deben adoptarse. Estos actúan como efectores centrales, reciben las notificaciones provenientes de los efectores periféricos, de profesionales de la salud o de usuarios de medicamentos. Evalúan y jerarquizan la información recibida para, finalmente, formular recomendaciones a los sectores involucrados en el sistema de salud, sobre los riesgos y beneficios detectados de un medicamento, y de toda la información farmacológica, terapéutica y toxicológica que hayan evaluado y considerado difundir.^(1,2)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la farmacovigilancia es "la ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos". Esta perspectiva le ha permitido detectar, registrar, notificar y evaluar los efectos no deseados producidos por los medicamentos,

a partir de variaciones en los modelos de distribución de ciertas enfermedades y del estudio de las tasas de morbilidad y mortalidad. Asimismo, la notificación de casos de reacciones adversas de los medicamentos en la población y su correlación con factores pre disponentes.^(1,2)

La OMS ha definido las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como toda respuesta al fármaco o medicamento, que es nociva y no deseada y que ocurre a la dosis utilizada en el individuo, para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica.^(1,2)

Datos procedentes de varios metaanálisis europeos y de los Estados Unidos indican una prevalencia de RAM en pacientes hospitalizados entre el 7-15 %; para los ingresos por esta misma causa del 3-5 %; y una mortalidad por medicamentos entre 0,05-3,7 % (1-5), por lo que las reacciones adversas a medicamentos se consideran un importante problema de salud.^(2,3)

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM. La respuesta a los medicamentos puede ser influenciada por diversos factores como edad, sexo, factores fisiopatológicos, interacciones farmacológicas o alimentarias, factores ambientales y factores genéticos.^(1,2)

Respecto a la edad, publicaciones internacionales y nacionales describen que las RAM son más frecuentes en los ancianos, porque en ellos se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Además, existen diferentes cambios en las personas que ocurren junto con el envejecimiento y esto se combina también con la realidad de que las personas añosas son las que presentan mayor prevalencia de enfermedades crónicas, que conducen indefectiblemente a que sean las que consumen una mayor cantidad de medicación crónica.⁽³⁾

En cambio, en los recién nacidos no han madurado los sistemas enzimáticos hepáticos, por lo que es importante el proceso de glucoronización debido a que las sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y puede desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y causar ictericia. Además, en ellos hay mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que hace que los medicamentos alcancen rápidamente el Sistema Nervioso Central. También se encuentra inmaduro el riñón, por lo que se altera la excreción de los fármacos y permite que los medicamentos circulen más tiempo en el cuerpo.⁽³⁾

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en su accionar como Autoridad Nacional Reguladora (ANR), coordina y es el efector principal del sistema de Vigilancia Poscomercialización de Medicamentos en Cuba. Cuenta con una base de datos de seguridad de medicamentos que se nutre de los reportes pasivos del subsistema de farmacovigilancia del MINSAP, de los reportes activos de los puntos focales de vigilancia de la ANR, de los reportes de la industria farmacéutica y de los reportes activos de pacientes, por lo que existe una data importante de notificaciones de reacciones adversas para la gestión del riesgo en poblaciones especiales.^(4,5,6) Sin embargo, no se cuenta con una caracterización de reacciones adversas en esta población en los últimos 5 años, que permita validar de forma cuantitativa las alertas de seguridad en estas poblaciones.

La gestión del riesgo para la regulación de medicamentos en poblaciones especiales está enfocada a fortalecer el sistema de regulación de la vigilancia poscomercialización en el país,

crear el sistema de priorización de alertas de seguridad en poblaciones especiales y utilizar métodos cualitativos y cuantitativos para la validación de esas alertas. Se aportarán datos de seguridad conocidos solamente en la etapa de utilización de medicamentos y biológicos de interés para el Sistema de Salud y la industria farmacéutica aplicado a poblaciones especiales (niños, embarazadas y ancianos). Se generarán alertas tempranas, informes, comunicaciones de riesgo, materiales educativos sobre uso racional y seguro de medicamentos para retroalimentar a los profesionales sanitarios, la industria y los pacientes.

Este trabajo tiene como principal objetivo caracterizar las reacciones adversas inesperadas o desconocidas en poblaciones especiales (niños y adultos mayores) en el último quinquenio en Cuba.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de farmacovigilancia en los años comprendidos entre el 2014 y el 2018, en Cuba. Se trabajó con el universo de las notificaciones de pacientes con reacciones adversas clasificadas como no descritas para los fármacos sospechosos, reportadas en la base de datos nacional de farmacovigilancia. El criterio de selección fue el ser poblaciones especiales (niños y adultos mayores). Se excluyó las reacciones adversas notificadas para vacunas y dispositivos médicos, por tener subsistemas de vigilancia farmacológica diferentes.

En esta etapa se creó una base de datos secundaria con las reacciones adversas no descritas las cuales se obtuvieron al filtrar la base de datos nacional de Farmacovigilancia (FarmaVigiC) por el campo frecuencia de RAM y seleccionar las clasificadas como no descritas. Posteriormente se filtraron los grupos de edades comprendidas entre 0 a 18 años y 60 años y más.

Se evaluó los reportes según variables demográficas (sexo, grupo de edad, antecedentes patológicos personales) y propias de la reacción adversa (sistema de órganos afectado, intensidad e imputabilidad). Para ello se utilizaron las clasificaciones del sistema cubano de farmacovigilancia recogidas en sus *Normas y procedimientos*.⁽⁷⁾ Para las reacciones adversas inesperadas se revisó la frecuencia y si esta era no descrita se tomó como una posible señal. Se evaluó de igual forma la información de cada medicamento contenida en su Resumen de características del producto y en el Formulario Nacional de Medicamentos, literatura de referencia para las RAM en el país.⁽⁸⁾

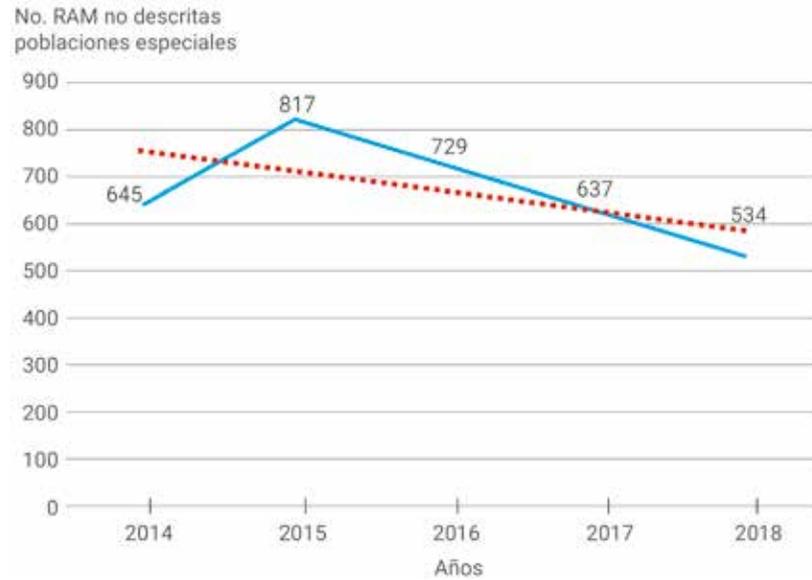
Se llevó a cabo una revisión bibliográfica del tema objeto de investigación mediante una búsqueda en la literatura científica nacional y extranjera, mediante palabras clave como *reacciones adversas, ancianos, niños, farmacovigilancia, reacciones adversas inesperadas*. Una vez identificadas las reacciones adversas, se determinó el tipo de RAM y el sistema de órganos afectado, atendiendo a las categorías de la OMS y de las Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

Como medida de resumen para datos cualitativos se utilizó las frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se presentaron mediante tablas y figuras para facilitar su mejor comprensión. La investigación tuvo en cuenta los principios éticos y se garantizó la confidencialidad de los pacientes.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se obtuvieron 3362 reportes de reacciones adversas clasificadas como no descritas según su frecuencia, para poblaciones especiales en la base de datos nacional FarmaVigiC. Estas RAM representaron el 3,7 % del total de reportes en los años entre 2014 y 2018.

La figura 1 muestra la distribución de RAM no descritas por años. Se observó que el 2015 fue el de mayor número de reportes con 817. De manera general en los 5 años existió una tendencia a la disminución de las notificaciones no descritas en estas poblaciones especiales.



Fuente: Base de datos nacional de Farmacovigilancia.

Fig. 1 - Distribución de reportes de reacciones adversas a medicamentos no descritas en poblaciones especiales según años. Cuba, 2014-2018.

En relación con el sexo, en este tipo de efecto adverso y estas poblaciones, al igual que el comportamiento general, continúa sin variación la relación de 58,6 % (1970) sexo femenino / 41,4 % (1392) sexo masculino afectado por RAM. El grupo de edad con mayor número de reportes fue el de los adultos mayores con 2256 notificaciones (67,1 %). El grupo de pediatría tuvo 1106 reportes (32,9 %).

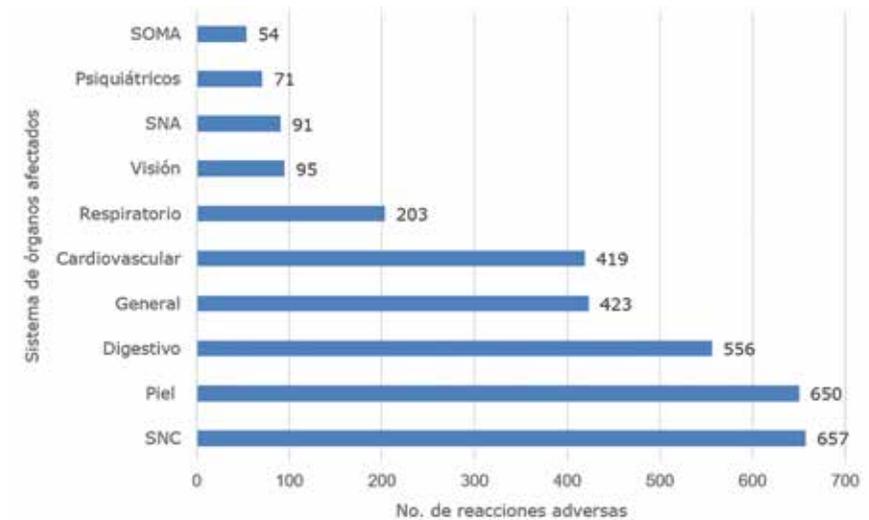
Los tres grupos farmacológicos que más RAM causaron en este periodo fueron los antibacterianos (817 notificaciones; 24,3 %), seguidos de los analgésicos no opioides (461 notificaciones; 13,7 %) y los antihipertensivos (298 notificaciones; 8,9 %).

La tabla 1 muestra las principales combinaciones fármaco-RAM no descritas para poblaciones especiales notificadas en el periodo. Se destacaron la combinación penicilina rapilenta-vómitos (37 reportes; 1,1 %), dipirona-vómitos (30 reportes; 0,9 %) y espasmoforte-mareos (20 reportes; 0,6 %).

Tabla 1 - Principales combinaciones fármaco-reacciones adversas a medicamentos no descritas en poblaciones especiales. Cuba, 2014-2018

Fármacos sospechosos	RAM no descrita	No.	%
Penicilina rapilenta	Vómitos	37	1,1
Dipirona	Vómitos	30	0,9
Espasmoforte	Mareo	20	0,6
Amoxicilina	Cefalea	9	0,3
Metocarbamol	Hipertensión arterial	8	0,2

En la figura 2 se muestra los sistemas de órganos afectados en este tipo de reacciones adversas. Se puede observar que el sistema nervioso central ocupa el primer lugar con 657 notificaciones (19,5 %), seguido por la piel con 650 reportes (19,3 %) y por el sistema digestivo con 556 reportes (16,5 %). Otros sistemas de órganos representados fueron el general, el cardiovascular y el respiratorio, todos importantes para estas poblaciones.



Leyenda: SNC: sistema nervioso central; SNA: sistema nervioso autónomo; SOMA: sistema osteomioarticular.

Fig. 2 - Principales sistemas de órganos afectados por reacciones adversas no descritas en poblaciones especiales. Cuba, 2014-2018.

La tabla 2 muestra los resultados según la intensidad. Se aprecia que predominaron las reacciones adversas no descritas de intensidad moderada con 2321 notificaciones (69 %), hubo 20 RAM graves no descritas y 4 con desenlace mortal (0,7 %). Predominaron las reacciones adversas condicionales según la imputabilidad (1766; 52,5 %).

Tabla 2 - Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según la intensidad. Cuba, 2014-2018

Intensidad	No.	%
Leves	1017	30,2
Moderada	2321	69,0
Graves	20	0,6
Mortales	4	0,1
Total	3362	100

Por último, se revisó el algoritmo de generación de señales del sistema cubano de farmacovigilancia y se adaptó para ser utilizado por la ARN, y se obtuvo un documento de evaluación cualitativa de alertas en poblaciones especiales. En el listado obtenido se pueden mencionar las siguientes combinaciones fármaco-RAM presentes en poblaciones especiales:

- penicilinas cristalina y rapilenta con vómitos y mareos
- atenolol con cefalea y taquicardia
- metoclopramida con reportes de vómitos, nistagmo y coma
- ciprofloxacina con reportes de hemorragia digestiva
- ketotifeno con epistaxis
- espasmoforte con dolor precordial
- difenhidramina con cianosis
- dipirona con pérdida de la conciencia.

Se mantuvieron las siguientes combinaciones fármaco-RAM seleccionadas en estos grupos de población.

- Ancianos:
 - atenolol con cefalea y taquicardia
 - ciprofloxacina con reportes de hemorragia digestiva
 - espasmoforte con dolor precordial
 - dipirona con pérdida de la conciencia.
- Niños:
 - metoclopramida con reportes de vómitos, nistagmo y coma
 - ketotifeno con epistaxis
 - difenhidramina con cianosis.

Estas combinaciones serán analizadas por un grupo de expertos creado al efecto de proseguir con los análisis de estas combinaciones fármaco-RAM en una próxima etapa.

DISCUSIÓN

En estudios internacionales no es frecuente el abordaje de reacciones de baja frecuencia de aparición, reacciones no descritas o inesperadas. En general, predominan las investigaciones sobre reacciones adversas frecuentes y dentro de las de baja frecuencia mayormente se publican reportes de RAM raras. En la investigación realizada en Colombia por Machado en el 2007 predo-

minaron las RAM descritas o conocidas para los medicamentos en el 89,8 % de los pacientes y tuvieron un bajo reporte de RAM raras (9,5 %).⁽⁹⁾

En el sistema cubano de farmacovigilancia se insiste en la detección de reacciones adversas de baja frecuencia como una muestra de la focalización de la búsqueda hacia problemas más importantes para el Sistema Nacional de Salud. Jiménez y otros,⁽¹⁰⁾ en una investigación acerca de las reacciones adversas graves en Cuba en un periodo de 10 años, planteó que para el país es importante la detección de efectos adversos ocasionales, raros o muy raros e incluso no descritos. Este es el punto de partida para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso.

Un estudio nacional sobre reacciones adversas de baja frecuencia de aparición realizado en el periodo comprendido entre los años 2004 y 2013 encontró que las RAM de baja frecuencia resultaron ser mayores en el sexo femenino (65,2 %) y los adultos resultaron ser los de mayor notificación de reacciones de baja frecuencia (65,1 %), lo cual se corresponde con el mayor porcentaje de los reportes recibidos que pertenecen a este grupo poblacional. Sin embargo, cuando se discrimina el dato según la tasa de reporte se puede constatar la diferencia entre las edades extremas de la vida y los adultos, así en el grupo de los ancianos fue 29,6 por mil habitantes y en el de los niños fue 23,5 por mil habitantes.⁽¹¹⁾

Los ancianos son una población vulnerable para desarrollar reacciones adversas a medicamentos debido a la aparición de diversas enfermedades y el incremento del consumo de fármacos con la edad.⁽¹²⁾ Según Webar, se estima que los ancianos desarrollan siete veces más efectos adversos que llevan a hospitalización que los adultos jóvenes.⁽¹³⁾ Los distintos cambios del envejecimiento que afectan tanto la farmacocinética como la farmacodinamia convierten la prescripción en geriatría en un proceso complejo, por lo que es importante valorar de forma integral al paciente para evitar el uso de medicamentos inapropiados y reacciones adversas a medicamentos. De ahí que la valoración geriátrica integral desempeña un papel fundamental en el proceso de prescripción.

El sexo femenino fue el más relacionado con sospechas de reacciones adversas no descritas. En general, este resultado concuerda con lo reportado en la literatura tanto a nivel internacional como nacional.^(9,12,13,14,15) La mujer tiene una mayor tendencia a acudir a centros de atención médica y, por tanto, a recibir más fármacos por este concepto. Aunque no se debe considerar el sexo como un factor de riesgo para un efecto adverso, desde el punto de vista estadístico existe una tasa mayor de RAM en el sexo femenino. Otra de las causas puede ser la automedicación, acción que es practicada más frecuentemente por el sexo femenino.

Los antibacterianos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituyen los grupos farmacológicos de más amplia utilización, por lo que un gran número de pacientes son expuestos a los riesgos de RAM que generan estos fármacos. En publicaciones cubanas sobre farmacovigilancia,^(16,17) las penicilinas constituyen los fármacos más utilizados en Cuba dentro del grupo de los antibacterianos y, por lo tanto, son los que mayor número de reacciones adversas ocasionan, que en su mayoría son reacciones moderadas, graves y mortales, con un importante predominio de las RAM de baja frecuencia, entre ellas las no descritas debido a que pueden ser parte del cortejo de síntomas de efectos adversos descritos. Por ejemplo, se considera que el vómito y la náusea pueden ser síntomas del sistema digestivo, parte del cortejo de una reacción alérgica o anafiláctica por estos fármacos. Por ello, sería factible recomendar que se incluyeran en el Resumen de Características del Producto, una vez concluidos los análisis cuantitativos de la señal.

En una investigación del 2007 *Abajo* planteó que la estimación conjunta de RAM en pacientes españoles es de 13 %, graves 12 %, mortales 0,1 % y se hospitalizaron procedentes de urgencias por RAM el 5,1 %.⁽¹⁸⁾ Mientras en la investigación en Argentina de *Osicka* y otros acerca del perfil de reacciones adversas a medicamentos notificados en la provincia de Chaco fueron en su mayoría moderadas 58 %, seguidas de leves 30 % y graves 12 %.⁽¹⁹⁾

El predominio de las RAM moderadas, entre las de baja frecuencia de aparición, incluidas las no descritas, coincide con otras investigaciones nacionales. Un ejemplo lo constituye el estudio realizado por *Alfonso* y otros,⁽¹⁶⁾ que plantean que en relación con la intensidad de las RAM notificadas, se comprobó que en su mayoría eran moderadas 58 %, seguidas de leves 30 % y graves 12 %. En la investigación realizada en una unidad quirúrgica por *González Guibert* y otros,⁽²⁰⁾ predominaron las clasificadas como moderadas en 44 casos (67,7 %), seguidas de las RAM leves en 15 casos (23,1 %) y por último las graves con 6 casos (9 %).

A lo largo de los años el sistema ha perfeccionado la detección y el análisis de los efectos adversos y ha aumentado el porcentaje del reporte de efectos adversos moderados y graves, que generalmente implican la atención de urgencia o ingreso hospitalario.

Estudios realizados en Cuba^(21,22) y en otros países^(23,24,25,26) coinciden en que los sistemas de órganos con mayor afectación son la piel, el cuerpo como un todo (general) y el digestivo. Las RAM en la piel y las gastrointestinales se encuentran entre las más diagnosticadas y reportadas en los sistemas de farmacovigilancia.

CONCLUSIONES

Las reacciones adversas no descritas o inesperadas no son infrecuentes en las poblaciones especiales. Estas exhiben el comportamiento de las reacciones adversas en general al predominar el sexo femenino y las reacciones moderadas según su intensidad.

La farmacovigilancia debe producir una respuesta visible y útil para sus destinatarios, para estimular a los individuos e instituciones a prevenir las RAM y generar señales. Es una tarea internacional, sustentada en el compromiso y la participación de los profesionales. Constituye una forma de contribuir a la seguridad de los pacientes mediante una tarea científica.

RECOMENDACIONES

Se recomienda ampliar la investigación en el tiempo, ya que los estudios sobre las RAM de baja frecuencia son útiles porque sirven de alerta al Sistema Nacional de Salud y a la Autoridad Reguladora Nacional sobre problemas de seguridad potenciales con el fin de que puedan tomar las medidas pertinentes y prevenir a los profesionales y a la población. También, se deben incluir nuevos efectos adversos en el Resumen de Características del Producto, una vez concluidos los análisis cuantitativos de las señales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia Española del Medicamento. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica de Medicamentos de Uso Humano. 2011 Dic [Acceso 20/02/2017]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/industria/Inspeccion-BPFV/docs/CTI.BPFV.127.00.11.pdf>

- Organización Mundial de la Salud. Punto de vista. Parte 1. Vigilando hacia medicinas más seguras. Uppsala Monitoring Centre: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2003 [Acceso 20/02/2017]; [aprox 19p.]. Disponible en: <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=105827&mn1=7347&mn2=7259&mn3=7297&mn4=7495>
- Talbot J, Waller P, ed. Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions. 6th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2004.
- Comunidad Económica Europea. A. Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano. Regulación de medicamentos en la Unión Europea. Volumen 9. 2010 [Acceso 20/02/2017]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf
- Ministerio de Sanidad y Consumo; España. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2010 [Acceso 20/02/2017]; [aprox. 15 p.]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf
- 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: OPS; 2011 [Acceso 20/02/2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
- Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y procedimientos del sistema cubano de Farmacovigilancia. 2011 Dic [Acceso 20/02/2017]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
- Jiménez López G, Alfonso Orta I. Gestión del riesgo en farmacovigilancia En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, eds. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 120-42.
- Machado Alba JE. Reacciones Adversas Medicamentosas en pacientes que consultan a dos Servicios de Urgencias en Colombia [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona. Instituto Catalán de Farmacología; 2007.
- Jiménez López G, García Fariñas A, Gálvez González AM. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. Rev Cubana Sal Púb. 2014;40(4):263-75.
- Santos Muñoz L, Jiménez López G, Alfonso Orta I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Rev Cubana Salud Pública. 2018;44(1):1-15.
- Ministerio de Salud Pública. Informe Anual 2003-2013. La Habana: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (UCNFv), Ministerio de Salud Pública; 2013.
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med. 2011;365(21):2002-12.
- Gurwitz JH, Field TS, Judge J. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. Am J Med. 2005;118:251-8.
- Rego JJ, Leyva C, Pérez M. Pesquisaje activo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital "Dr. Salvador Allende". Primer semestre 2006. Rev Cubana Farm. 2007;41(3).
- Alfonso IO, Jiménez López G, Ávila Pérez J, Chao Cardeso A. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en Cuba, año 2007. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed. 2009;2.
- Alfonso I, Jiménez G, Ávila J, Chao A, Ruiz K. Vigilancia de efectos indeseables a los antimicrobianos en Cuba, 2008. Bol Fármacos. 2009; 12(5).
- Abajo FJ, Madurga M, Montero D, Martín-Serrano G. La Farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. Rev Pediatr Aten Primaria. 2003;5:683-706.

19. Osicka Marinich RM, Gruszycki Kisiel MR, Tauguinas Perez AL. Perfil de reacciones adversas a medicamentos notificadas en Chaco, Argentina. *Rev Cubana Farm.* 2014;48(1):89-95.
20. González Guibert ML, Puga Torres M, Lara Fernández H, Miranda Gómez O, Labañino Cantillo A. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad quirúrgica de urgencia. *Rev Cubana Med Mil.* 2014;43(2):216-27.
21. Hernández Núñez A, Jiménez López G, Peña Machado MA, Fernández Manzano E, Notario Rodríguez M. Vigilancia de efectos adversos provocados por medicamentos y técnicas de medicina natural en la población pediátrica. *Rev Cubana Farm.* 2007 [Acceso 20/11/2020];41(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475152007000300006&script=sci_arttext
22. Francisco WJ. Reacciones adversas a medicamentos en embarazadas, niños y ancianos reportadas al sistema de Farmacovigilancia [Tesis]. Matanzas 2004-2008. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2010.
23. Moscoso-Veloza S, Ramírez-Cubillos G, López-Gutiérrez J, Gerena-Useche B. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital de Suba de Bogotá. *Rev Salud Pública.* 2006 [Acceso 23/11/2020];8(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revmed.unal.edu.co/revistasp>
24. Star K, Nore'n GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected Adverse Drug Reactions Reported for Children Worldwide. 2011;34(5):415-28.
25. Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Méd Urug.* 2008;24(3):102-5.
26. Herrera Comoglio R, Alesso L. Reacciones adversas a medicamentos. En: *Farmacovigilancia: hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos.* Córdoba: Raquel Herrera Comoglio Ediciones; 2012. p. 143-90.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autores

Giset Jiménez López <https://orcid.org/0000-0001-9103-7172>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final y su aprobación.

Ismay Alfonso Orta <https://orcid.org/0000-0002-0694-7022>: Análisis e interpretación de los datos y redacción del borrador del artículo. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Reynaldo Hevia Pumariega <https://orcid.org/0000-0002-4271-244X>: Análisis e interpretación de los datos y redacción del borrador del artículo. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Alida Hernández Mullings <https://orcid.org/0000-0002-5840-8637>: Gestión de las referencias bibliográficas. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.



Artículo original de investigación

Reacciones adversas en estomatología en el Policlínico Docente 5 de Septiembre de La Habana

Adverse reactions in Stomatology at the 5 de Septiembre Teaching Polyclinic in Havana

Raúl Felipe Ruiz Muratte,¹Giset Jiménez López,^{2*} Lisbet Rico Suárez,¹Ismay Alfonso Orta²

Resumen

Palabras clave

estomatología; reacciones adversas; productos estomatológicos; farmacovigilancia

Introducción: De un fármaco estomatológico se conocen los elementos farmacológicos y toxicológicos cuando se comercializa, pero esto no significa que su administración esté exenta de riesgos, ya que se desconoce el amplio perfil de reacciones adversas que pueden producir a corto, mediano o largo plazo, y que pudiendo evitarse al menos en la mitad de los casos.

Objetivo: Describir las reacciones adversas de medicamentos y productos estomatológicos en el Policlínico Docente 5 de Septiembre en La Habana durante un cuatrimestre. **Método:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en los pacientes que acudieron a la consulta de Estomatología durante el cuatrimestre de estudio y que presentaron una reacción adversa a cualquier medicamento, producto y sustancia de uso estomatológico. Se excluyeron los reportes de reacción adversa a productos de medicina natural y tradicional. Se estudiaron las variables tipo de atención, sexo, grupo de edad, procedimiento estomatológico, tipo y grupo de medicamento y producto estomatológico, tipo de reacción adversa, sistema de órganos afectados, secuencia temporal, intensidad, imputabilidad, frecuencia y mecanismo de producción según clasificación de Rawlins y Thompson. **Resultados:** De los 1024 pacientes atendidos, se identificaron 15 con una reacción adversa a medicamento o algún producto estomatológico. Predominaron las reacciones adversas en el sexo femenino (66,6 %), las relacionadas con anestesia local (33,3 %), un 60 % de reacciones leves, un 40 % frecuentes y un 66,6 % probables. **Conclusiones:** Se verificó que existen reacciones adversas a los productos estomatológicos, lo cual demuestra la importancia de conocer y reportar los efectos adversos, así como aplicar la vigilancia intensiva en esta especialidad.

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Policlínico Docente 5 de Septiembre. Playa, La Habana, Cuba.

²Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: giset@cecmecmed.cu

Abstract

Keywords

stomatology; adverse reactions; stomatological products; pharmacovigilance

Introduction: The pharmacological and toxicological elements of a stomatological drug are known when it is marketed, but this does not mean that its administration is free of risks, since the broad profile of adverse reactions that can occur in the short, medium or long term is unknown, and that can be avoided in at least half of the cases. **Objective:** To describe the adverse reactions of medications and stomatological products at the 5 de Septiembre Teaching Polyclinic in Havana during a four-month period. **Methods:** An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out in the patients who attended the Stomatology consultation during the four-month period of the study and who presented an adverse reaction to any drug, product and substance for stomatological use. Reports of adverse reaction to natural and traditional medicine products were excluded. The variables type of care, sex, age group, stomatological procedure, type and group of medication and stomatological product, type of adverse reaction, affected organ system, temporal sequence, intensity, imputability, frequency and production mechanism according to classification were studied by Rawlins and Thompson. **Results:** Of the 1024 patients attended, 15 were identified with an adverse reaction to medication or some stomatological product. Adverse reactions predominated in females (66.6%), those related to local anesthesia (33.3%), 60% mild reactions, 40% frequent and 66.6% probable. **Conclusions:** It was verified that there are adverse reactions to stomatological products, which demonstrates the importance of knowing and reporting adverse effects, as well as applying intensive surveillance in this specialty.

Recibido: 22/11/2020
Aceptado: 09/12/2020

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar las enfermedades o diferentes estados de salud alterados; sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas que estos producen son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte.⁽¹⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como reacción adversa medicamentosa a todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar su función biológica.⁽²⁾ En el Real Decreto 1344/2007 del 11 de octubre de España, se amplía esta definición e incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, el abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por la utilización fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación.⁽³⁾

A nivel mundial las reacciones adversas a los medicamentos constituyen un importante problema de salud, que pueden causar incrementos significativos de la morbilidad y mortalidad de los pacientes, sobre todo en los hospitalizados.⁽³⁾ La incidencia de reacciones adversas

medicamentosas (RAM) encontrada en diversos estudios varía entre el 1-30 % debido a la utilización de diferentes metodologías para la detección y evaluación de las RAM.⁽⁴⁾

Cuba cuenta con un sistema de farmacovigilancia sólido con una tasa elevada de reporte de efectos adversos por medicamentos (7000 a 10 000 casos anuales).⁽⁵⁾ Las publicaciones del sistema cubano de farmacovigilancia versan sobre estudios de vigilancia hospitalaria, sobre características generales de los reportes, los fármacos y grupos farmacológicos más notificados, las poblaciones especiales afectadas y los indicadores para el seguimiento de productos. En su mayoría son estudios descriptivos que utilizan como fuente de los datos, la base de datos nacional.⁽⁶⁾ Sin embargo, a nivel nacional son pocos los estudios relacionados sobre las RAM en el área de estomatología, los cuales versan en su mayoría sobre la identificación del conocimiento sobre farmacovigilancia y reacciones adversas por parte de los profesionales de esta especialidad y sobre la eficacia de los medicamentos utilizados en la cavidad bucal.^(7,8,9)

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema clínico importante que suscita la atención de médicos, farmacéuticos, estomatólogos, profesionales de la salud en general y autoridades sanitarias, y que frecuentemente pasa inadvertido en la asistencia sanitaria, por lo que solo se puede identificar en la mitad de los casos.⁽¹⁰⁾

A pesar de que se conoce la importancia de las RAM a nivel bucal, no se dispone de datos fidedignos acerca de su incidencia y prevalencia en el país. Solo se conoce la gran frecuencia con la que algunas de ellas, como por ejemplo ocurre con la sequedad bucal, son vistas en la clínica, aunque no se notifican con regularidad. Además, las RAM a nivel de la cavidad bucal son muy heterogéneas, tanto por el tejido en el cual se manifiestan (mucosa bucal, encías, glándulas salivales y dientes) como por la repercusión clínica que tienen para el paciente. Durante la búsqueda en la base de datos nacional de farmacovigilancia se encontró que en una década, las RAM a productos estomatológicos representaron solo el 0,2 % del total de los reportes en ese periodo, resultado ínfimo para el gran reporte de casos que existe; esto se debe al poco reporte de casos que existe por parte de la estomatología (0,5 % de los profesionales / año).⁽⁸⁾

El estomatólogo debe tener presente el problema de las RAM y estar en condiciones de poder reconocerlas. Una vez establecida la sospecha clínica de RAM en un paciente es de primordial importancia el realizar una exhaustiva anamnesis farmacológica para intentar identificar el fármaco responsable. Aunque en el caso de reacciones de tipo agudo y de utilización puntual de un medicamento es fácil establecer una relación causa-efecto, en una gran proporción de casos el tiempo transcurrido entre la toma y la aparición de las lesiones o la existencia de polimedición dificultan el diagnóstico.

La terapéutica farmacológica en estomatología presenta ciertas particularidades sobre las cuales se hace necesario obtener más información. Se usan pastas, cementos, geles, tiras embebidas, colutorios, entre otros, para el tratamiento local de la afección bucal y sustancias químicas, que son componentes de materiales de uso dental, como el eugenol y el ácido poliacrílico. Estos materiales dentales deben cumplir con ciertas propiedades para poder ser utilizados en seres humanos: ser inocuos, no tóxicos, no irritantes de los tejidos, es decir, biocompatibles. Existe la posibilidad de que alguna de estas propiedades no se cumpla, ya sea por fallo en la manipulación, donde no se tomen las debidas precauciones de protección, por algún elemento que en su composición pueda considerarse potencialmente nocivo, o alguna característica inherente al personal dental o paciente que lo haga susceptible o vulnerable.⁽⁸⁾

Todas estas posibilidades de riesgo pueden presentarse aún con los materiales más comúnmente utilizados, de marcas comerciales muy conocidas, e incluso, aceptados y aprobados por las organizaciones reguladoras, como son la Federación Dental Internacional (FDI), Organización de Estandarización Internacional (ISO) y la Asociación Dental Americana (ADA), que aprueban los materiales porque cumplen con ciertas normas técnicas y biológicas exigidas por ellos.⁽¹¹⁾ En Cuba, esta función la cumple el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), en su accionar como Autoridad Reguladora Nacional, ya que los materiales utilizados en estomatología se consideran dentro de los equipos y dispositivos médicos.⁽¹²⁾

Aunque en el mundo se plantea una gran incidencia motivada por la aparición de reacciones adversas medicamentosas, en Cuba no existen, en la actualidad, suficientes estudios que muestren el comportamiento de estos efectos en el medio estomatológico, las cuales además de producir daños en los pacientes afectados, provocan gastos adicionales al sistema de salud.

Por ello, este trabajo tiene como objetivo describir las reacciones adversas de medicamentos y productos estomatológicos según las características demográficas y de la atención de los pacientes que las sufren en el Policlínico Docente 5 de Septiembre, del municipio Playa en La Habana.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. Según los estudios de farmacovigilancia se clasifica como vigilancia activa orientada a productos utilizados en estomatología, en el Policlínico Docente 5 de Septiembre durante un cuatrimestre. El universo se constituyó por todo paciente que acudió a consulta regularmente en horario de trabajo y al servicio de urgencia en el periodo del estudio y que presentó una reacción adversa a cualquier medicamento, producto y sustancia de uso estomatológico. Se excluyó los reportes de reacción adversa que se correspondieron con productos de medicina natural y tradicional, debido a que para estos la literatura de referencia no es homogénea y no se encuentran en el Formulario Nacional de Medicamentos, literatura de referencia para RAM en el país.⁽¹³⁾

Las variables estudiadas fueron *tipo de atención, sexo, grupo de edad, procedimiento estomatológico, tipo y grupo de medicamento y producto estomatológico, tipo de reacción adversa, sistema de órganos afectados, secuencia temporal, intensidad, imputabilidad, frecuencia y mecanismo de producción* según la clasificación de Rawlins y Thompson. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica del tema objeto de investigación mediante una búsqueda en la literatura científica nacional y extranjera, mediante palabras clave como: *farmacovigilancia, reacciones adversas medicamentosas, reacciones adversas a medicamentos odontológicos, drug surveillance, adverse drug reactions, dentist adverse effects*.

Como método de farmacovigilancia activa se entrevistó al paciente durante el tiempo de asistencia. En el caso de identificar una reacción adversa a medicamento o producto estomatológico, el investigador recogió los datos requeridos en el modelo de notificación de sospecha de reacción adversa por profesionales sanitarios 33-36-02, aprobado por el Ministerio de Salud Pública. Posteriormente se procedió a describir las notificaciones de RAM según edad y sexo de los pacientes afectados, tipo de consulta y procedimiento estomatológico en el que se detectaron

estas. Una vez identificadas las reacciones adversas, se determinó el tipo de RAM y el sistema de órganos afectado, atendiendo a las categorías de la OMS y de las *Normas y procedimientos del Sistema cubano de Farmacovigilancia*. Además, se clasificó según grupo de medicamento al que pertenecen y tipo de producto, basado en una clasificación elaborada por los autores, al no hallar ninguna clasificación en la bibliografía revisada.

Como medida de resumen para datos cualitativos se utilizó las frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se presentaron mediante cuadros y figuras con el propósito de facilitar su mejor comprensión. La investigación tuvo en cuenta los principios éticos: los datos personales se recogieron en la base de datos elaborada, por lo que se mantuvo la confidencialidad de los pacientes. El estudio no tuvo ánimo de criticar la institución participante, sino aportar conocimiento sobre un área de investigación poco explorada.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio fueron atendidos en la clínica un total de 1024 pacientes. De ellos se identificaron 15 que tuvieron una reacción adversa a medicamento o algún producto de uso en estomatología, los cuales fueron valorados por la atención primaria de salud. Se obtuvo una tasa de reporte de 1,4 por cada 100 pacientes atendidos en la clínica. En consulta externa se atendieron 732 pacientes y en consulta de cuerpo de guardia 316 pacientes. De estos, 10 fueron reportados como pacientes con sospecha de reacción adversa en consulta (66,7 %) y 5 pacientes en consulta de cuerpo de guardia (35,7 %).

Del total de pacientes 10 presentaban antecedentes de enfermedad (66,6 %), los cuales consumían medicamentos propios de su enfermedad y para aliviar las dolencias que fueron el motivo de consulta. Estos medicamentos no presentaron relación con las reacciones adversas que manifestaron. Según variables demográficas, el grupo de edad correspondiente a 20-59 años (80 %) fue el más afectado por las reacciones adversas y, además, se mostró un predominio del sexo femenino el que representó un 66,6 %.

En cuanto a los medicamentos y productos estomatológicos sospechosos, la lidocaína con epinefrina fue el producto al que más se reportó sospecha de reacción adversa con 5 casos (33,3 %). Le siguieron el metronidazol y la amoxicilina con 2 casos cada uno (13,3 %). El resto de las reacciones adversas fueron producidas por la lidocaína *spray*, el hidróxido de calcio químicamente puro, el Quirugín, la resina, el óxido de zinc y eugenol y el látex (1 reporte cada uno). El grupo farmacológico que predominó fue el de los anestésicos locales, con un total de 6 pacientes (40 %), seguido por los antimicrobianos con un 26,7 %. Respecto a los productos estomatológicos, se notificaron reacciones al antiséptico bucal, forro cavitario, restauración y sedante pulpar.

En la consulta los procedimientos estomatológicos donde se manifestaron alguna reacción adversa fueron las endodoncias, que tuvieron la mayor frecuencia de aparición con 7 pacientes (46,6 %). Le siguieron en orden de frecuencia la pulpotomía, la exodoncia, la obturación temporal, la restauración y el programa de detección del cáncer bucal.

Según el sistema de órganos afectado predominó el digestivo, con un total de 9 tipos de reacciones adversas (60 %). Dentro de este sistema, la inflamación, el ardor y la xerostomía fueron las más notificadas con dos casos cada una. Le siguió la piel representada por tres casos (20 %), y el sistema respiratorio (13,3 %) representado por disnea. Se observó que, en la atención de

estomatología en la clínica, según la secuencia temporal, fueron más frecuentes las reacciones inmediatas con un 60 %.

La tabla brinda la distribución de las reacciones adversas según medicamento, producto sospechoso y su intensidad. En esta se puede observar que existe un predominio de aquellas con intensidad clasificada como leve con 9 casos (60 %). Las moderadas ocuparon el 40 %. No se reportaron reacciones graves ni mortales. De acuerdo con la imputabilidad predominaron las reacciones clasificadas como probables (66,7 %). Es importante destacar que hubo un 20 % clasificada como condicionales, por no estar descritas para estos productos en el Formulario Nacional de Medicamentos y en las fichas técnicas de los materiales de estomatología. Según su frecuencia, se observó predominio de las RAM clasificadas como frecuentes (42,8 %). De igual modo, es importante notar que el 24,4 % se correspondió con reacciones adversas no descritas, lo cual es una alerta para el sistema de farmacovigilancia.

Tabla - Distribución de las reacciones adversas según medicamento sospechoso e intensidad de la reacción. Policlínico Docente 5 de Septiembre, 2019

Medicamento sospechoso	Intensidad				Total	
	Leve No.	%	Moderada No.	%	No.	%
Óxido de zinc y eugenol	-	-	1	6,6	1	6,6
CaOH químicamente puro			1	6,6	1	6,6
Resina	1	6,6	-	-	1	6,6
Lidocaína con epinefrina	4	26,7	2	13,3	6	40
Quirugín	1	6,6	-	-	1	6,6
Metronidazol	2	13,3			2	13,3
Amoxicilina	1	6,6	1	6,6	2	13,3
Látex	-	-	1	6,6	1	6,6
Total	9	60	6	40	15	100

Finalmente, de acuerdo con el mecanismo de producción según Rawlins y Thompson predominaron las clasificadas como Tipo A (46,7 %) seguidas por las Tipo B (40 %) y el 13,3 % resultó ser no clasificable.

DISCUSIÓN

A partir de aplicar el método de vigilancia intensiva en la detección de reacciones adversas en la Clínica Estomatológica 5 de Septiembre del municipio Playa se obtuvo una tasa de reporte de RAM a medicamentos y materiales estomatológicos que se considera baja. Sin embargo, los autores son de la opinión de que, si se extrapola esta tasa de reporte a la provincia o al país, esta aumentaría, lo que permitiría el incremento del conocimiento de la seguridad de los medicamentos y productos que se emplean en esta especialidad. Por ejemplo, en La Habana hay más de 1 000 000 de habitantes, lo cual, al extrapolar la tasa encontrada en la presente investigación,

significaría en unos 14 000 pacientes con alguna RAM por medicamentos y productos utilizados en estomatología.⁽¹⁴⁾ Entonces, sería interesante investigar cuáles son las causas que inciden sobre estos bajos registros y pocos reportes sobre las reacciones adversas en esta especialidad, ya que este hallazgo podría estar asociado con un bajo nivel de conocimientos sobre estos tópicos y a la poca información que el personal asistencial tiene en torno a la seguridad en el paciente.

A escala nacional, un estudio se aproximó al nivel de conocimientos que tienen los estomatólogos sobre farmacovigilancia. Este estudio se realizó en una clínica del municipio Guanabacoa y obtuvo como resultados que el 99 % de los estomatólogos no conocía el concepto de reacción adversa a medicamentos, aunque el 76 % reconoció que los medicamentos pueden provocarlas; mientras que el 94,2 % no conoce el modelo oficial cubano para reportar reacciones adversas. Sin embargo, el 92,3 % reconoce la importancia de la farmacovigilancia y el 85,6 % dijo informar la reacción adversa si la observa; el 63,5 % no consulta fuentes de información correctas sobre reacciones adversas; el 75 % pregunta al paciente sobre los medicamentos que toma y solo el 62,5 % le informa sobre posibles reacciones adversas. Por último, el 90,4 % nunca ha reportado una.⁽¹⁵⁾

En la presente investigación en relación con el sexo se encontró que el femenino predominó con respecto al masculino, datos que coinciden con estudios internacionales y nacionales en Uruguay,⁽¹⁶⁾ Perú,⁽¹⁷⁾ Brasil⁽¹⁸⁾ y Argentina.⁽¹⁹⁾ Por grupos de edad, en un estudio expuesto por Bascone en el Simposio de Madrid del 2015⁽²⁰⁾ se encontraron diferencias significativas, con valores que se incrementan de 18,1 % en individuos de 20 años hasta 45,3 % en 60 años y más, lo que coincide con lo planteado en la presente investigación.

Dentro de los medicamentos sospechosos de reacciones adversas se halló a la lidocaína con epinefrina, producto que se encuentra dentro del grupo farmacológico de los anestésicos locales, con más aparición de reacciones adversas. Este hallazgo es esperado porque este es uno de los productos con mayor utilidad en la especialidad, debido al alivio del dolor necesario para comenzar los procedimientos y tratamientos estomatológicos. Este resultado fue similar a una investigación realizada por un colectivo de autores de la Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana de Colombia,⁽²¹⁾ que describe que los anestésicos locales son unos de los medicamentos que más reacciones adversas producen.

También, existen factores predisponentes para la ocurrencia de un evento adverso por mal manejo de los anestésicos. Estos suelen ser las inyecciones extravasculares, las sobredosis tóxicas y las reacciones psicogénicas por parte del paciente. Este último aspecto se pudo corroborar en el medio nacional, debido a un caso encontrado en la presente investigación el cual manifestó lipotimia después de administrada la anestesia.

Según un estudio realizado en Cuba por Hermida Rojas y otros⁽²²⁾ sobre anestésicos locales utilizados en cirugía bucal, el uso anestesia con vasoconstrictor fue el más frecuente, ya que el 56,3 % fue tratado con lidocaína al 2 % con epinefrina, lo que coincide con lo que reporta la presente investigación.

Estos tipos de eventos no se encontraron en esta investigación de farmacovigilancia activa. Las reacciones adversas notificadas fueron de hipersensibilidad al medicamento (disnea y prurito). En el Formulario Nacional de Medicamentos se reporta que la lidocaína con epinefrina puede producir reacciones alérgicas con dificultades respiratoria, prurito y erupción cutánea.⁽¹³⁾

El segundo grupo de medicamentos que originó las RAM en esta investigación fueron los antimicrobianos (amoxicilina y metronidazol). La amoxicilina puede producir erupciones cutáneas, diarreas y angioedema, entre otros. Por su parte, el metronidazol tiene reportado trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, sequedad bucal, sabor metálico, entre otros. Estos antimicrobianos se encuentran entre los que más reacciones adversas producen en la asistencia en general, según publicaciones del Sistema Cubano de Farmacovigilancia,^(23,24) por ser de los más consumidos por la población en el país.⁽²⁵⁾

De acuerdo con el predominio de las reacciones adversas según el procedimiento estomatológico, en la presente investigación se encontró a la endodoncia. Este procedimiento ocupa un uso más extendido de medicamentos y productos estomatológicos, lo que trae consigo que, aunque estos tienen buena eficacia y seguridad, existe una probabilidad mayor de manifestarse reacciones adversas, debidas a una mayor exposición de los pacientes. Este último elemento concuerda con el estudio realizado por *Salcedo y Vila* en la Universidad de Magdalena en Colombia⁽²⁶⁾ en el que los diagnósticos de mayor frecuencia encontrados en los pacientes y asociados a eventos adversos fueron la periodontitis apical originada en la pulpa (58,3 %), seguido por la periodontitis apical crónica (16,7 %), la necrosis de la pulpa (13,9 %) y finalmente las de menor proporción fueron la pulpitis y la caries dental (5,6 % cada uno).

Dentro de otros eventos adversos reportados, en este estudio se hallaron las reacciones por biomateriales odontológicos que ocasionan reacciones tisulares y que se manifiestan con inflamación gingival entre otros efectos indeseables. Según la *Revista Colombiana de Investigación en Odontología*,⁽²⁶⁾ en un estudio realizado sobre eventos adversos en un servicio del país se comenta que los efectos de cualquier material que entre en contacto con el cuerpo humano pueden desencadenar una serie de reacciones alérgicas. A pesar de que los diferentes materiales se han utilizado en odontología desde hace mucho tiempo y las grandes ventajas que ofrecen, estos pueden producir, aunque de manera poco frecuente, efectos biológicos adversos. Localmente pueden causar lesiones eritematosas a los tejidos, sensación quemante, xerostomía, entre otros, aunque se dice que la incidencia de estas reacciones a los materiales es difícil de apreciar. También, ciertos materiales dentales pueden ocasionar efectos dañinos a los pacientes tales como el níquel y el cobre que son altamente tóxicos. En publicaciones recientes entre los materiales reportados que producen alguna reacción alérgica se encuentran el metilmetacrilato, el níquel, las aleaciones a la amalgama y el oro, entre otros.⁽²⁷⁾

Según la Universidad Nacional del Norte⁽²⁷⁾ en un artículo sobre incidentes adversos producidos por materiales y sustancias químicas de uso odontológico se plantea que otro de los materiales de uso estomatológico que causa reacciones adversas son las resinas compuestas (*composites*), para las que se describen reacciones liquenoides en la mucosa bucal. Dentro de las posibles causas de este tipo de reacciones, se ha sugerido la hipersensibilidad al formaldehído, el cual, si hay deficiencia en la polimerización de la resina, puede quedar en contacto con los tejidos y desencadenar la reacción alérgica.

Los productos que contienen látex en su composición pueden causar reacciones adversas en ciertas personas como dermatitis, prurito, urticaria, broncoespasmo y anafilaxia. En la presente investigación un paciente presentó esta reacción en labios y cara, la cual probablemente pudo ser causada por los derivados del tiuram y los carbamatos. A nivel de la piel se observaron

signos marcados de edema e inflamación con sensación de quemazón causados por el contacto con el guante de goma.

El eugenol es un componente del cemento que se forma con óxido de zinc que tiene amplio uso en odontología. En contacto con los tejidos blandos, puede llegar a provocar lesiones cáusticas o quemaduras superficiales, similares a las descritas en el presente trabajo, e incluso, diferentes tipos de toxicidad, tales como daño directo al tejido, dermatitis, reacciones alérgicas y disfunción hepática.

El mismo estudio realizado en Colombia⁽²⁶⁾ refiere que del hidróxido de calcio, usado puro o como base de un sellador endodóntico, se notificaron lesiones de tipo dermatológico y pigmentación dentaria, cuyo origen se desconoce. En la presente investigación solo un caso presentó una reacción adversa a este producto dada por inflamación y fetidez del conducto durante un procedimiento de endodoncia.

Una reacción adversa observada con cierta frecuencia en estomatología es la xerostomía. Una revisión de los 200 medicamentos más prescritos en los Estados Unidos en el 2014, mostró que la reacción adversa bucal más frecuente fue la sequedad bucal, con el 80,5 %.⁽²⁸⁾ Otros autores plantean que la sequedad bucal es un problema común en el anciano, principalmente como consecuencia del gran número de medicamentos usados y la alta frecuencia de polifarmacia. En el presente estudio hubo dos casos identificados por el uso del metronidazol.

Según la intensidad, en la presente investigación hubo un predominio de RAM leves, las que no impiden el seguimiento del tratamiento. Este hallazgo concuerda con un estudio realizado en la Universidad Nacional del Nordeste Argentino en el que se encontró una frecuencia del 87,5 % de efectos adversos leves al hipoclorito de sodio utilizado como irrigante de los conductos en la endodoncia.⁽²⁷⁾

Los sistemas de farmacovigilancia concentran los esfuerzos en identificar efectos adversos moderados, graves y mortales con el objetivo de prevenir reacciones adversas y aumentar el conocimiento sobre la seguridad de medicamentos. Sin embargo, en los inicios de esta actividad se debe crear la cultura de la notificación, para que los profesionales sanitarios ganen en habilidades para reportar. Por esta razón, los autores consideran que es importante el hallazgo de RAM leves y moderadas en esta especialidad cuya incidencia de RAM es baja y se notifica menos que otras especialidades que reportan RAM de manera habitual, en el sistema cubano de farmacovigilancia.

De acuerdo con la causalidad o imputabilidad, en la investigación predominaron las reacciones probables, dadas por el uso de óxido de zinc y eugenol, que produjeron irritación bucal, la lidocaína con epinefrina que causaron disnea, el metronidazol que provocó xerostomía, entre otros. Esto apoya que no hubo otra causa alternativa que no estuviera relacionada con el medicamento o material estomatológico. Dentro de los sistemas de farmacovigilancia se prefieren las reacciones de elevada causalidad, es decir, probables y definitivas. En el presente estudio se notificó una RAM definitiva (infección por hidróxido de calcio).

Tuvo mucho valor el reporte de dos casos de RAM no descritas (como infección por CaOH, inflamación por la resina, disfagia por lidocaína en *spray* y lipotimia por la lidocaína con epinefrina), pues esta constituye la base de la detección de señales del sistema de farmacovigilancia.

En cuanto al mecanismo de producción, en el presente estudio se reflejó una paridad entre el tipo A y el tipo B. Entre las que se clasificaron, predominaron las reconocidas como tipo A, por

la descripción del mecanismo de acción del medicamento en la literatura revisada, lo cual aporta información para la prevención de la aparición de estos efectos adversos en pacientes de riesgo. Ejemplos de RAM tipo A fueron la irritación bucal por el óxido de zinc y eugenol y la infección en los conductos por el CaOH.

Las reacciones adversas clasificadas como tipo B estuvieron en su mayoría dadas por hipersensibilidad, como fue el caso de la lidocaína con epinefrina y disnea y prurito. Las alergias que suceden en el territorio maxilofacial se incluyen en la dermatitis de contacto de fisiopatología alérgica y responden al mecanismo de hipersensibilidad tipo IV o tardía o al tipo I o inmediata.⁽²⁸⁾ En la cavidad bucal y en los tejidos peribucales pueden aparecer reacciones alérgicas como reacciones de hipersensibilidad tipo I: alergias a los medicamentos betalactámicos, a los anestésicos locales, a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y a algunas sustancias utilizadas en restauraciones como el *bonding*, los sellantes de fosas y las fisuras.⁽²⁹⁾ Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV son alergias por contacto al látex del guante, alergias a los metales, reacciones liquenoides a las amalgamas, *piercings* en la región bucal y tratamiento ortodóntico (liberación y absorción de iones metálicos) e implantología.⁽³⁰⁾

Estos efectos no son prevenibles y requieren inmediatez en su reconocimiento y tratamiento, por lo que, a criterio de los autores, el estomatólogo debe tener los recursos necesarios para tratar al paciente si este tipo de efecto adverso aparece durante la consulta.

Finalmente, la información resultante de este trabajo de investigación puede ser aprovechada por los especialistas de estomatología para diseñar un entrenamiento en farmacovigilancia, con el fin de ofrecer un conocimiento más preciso de los mecanismos de acción de muchos de estos medicamentos. Además, puede ser utilizada por los especialistas de la Autoridad Reguladora Nacional, en la evaluación de las renovaciones de registro sanitario de los medicamentos y productos estomatológicos que circulan en el Sistema Nacional de Salud.

CONCLUSIONES

A pesar de la baja tasa de reporte de RAM encontrada en la investigación, existió un predominio de reacciones adversas a medicamentos y productos estomatológicos en pacientes del sexo femenino y del grupo de 20 a 59 años, similar a los reportes de la literatura internacional. Los medicamentos y productos que más ocasionaron reacciones adversas fueron la lidocaína con epinefrina, seguido de la amoxicilina y el metronidazol en correspondencia con los informes del sistema cubano de farmacovigilancia. Predominaron las reacciones adversas mediatas, leves, probables y frecuentes, lo que evidencia la necesidad de incrementar la cultura de reporte de efectos adversos en la especialidad de estomatología. En el caso de las clasificaciones según el mecanismo de producción se encontró efectos tanto tipo A como B, lo que refleja la necesidad de actualizar el conocimiento sobre la seguridad de estos productos.

RECOMENDACIONES

Se recomienda ampliar la investigación en las clínicas estomatológicas del municipio y la provincia con el fin de explorar el nivel de conocimientos de los estomatólogos y aplicar

estrategias de vigilancia activa para la identificación de las RAM a medicamentos y productos estomatológicos. Además, se debe implementar un programa para elevar la cultura de notificación de reacciones adversas en los servicios de estomatología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Sanidad y Consumo; España. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Centro de publicaciones; 2013. p. 7-13.
2. Organización Mundial de la Salud. Diccionario de Terminología de Reacciones adversas a medicamentos (WHO-ART). 2018 [Acceso 23/09/2020]. Disponible en: <http://www.umc-products.com>
3. Centro de Farmacovigilancia de Cantabria; España. Boletín Informativo No. 24 febrero de 2013. [Acceso 23/09/2020]. Disponible en: <http://www.farmacovigilanciacantabria.com>
4. Puche Cañas E, de Dios Luna J. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. Rev Clin Esp. 2015;206(7):336-9.
5. Jiménez LG, Debesa GF, González DB, Ávila PJ, Bastanzuri VT, Pérez PJJ. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. CDF. 2011 [Acceso 23/09/2020]. Disponible en: www.cdf.sld.cu/fv/index_fv.htm
6. Alfonso OI, García AO, Triolet GA, Gómez MC, Ruiz MDK. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de terapia intensiva. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed. 2013(2):10-8.
7. Hernández AR, Cruz CMAB, Furones JA. Conocimientos y prácticas sobre farmacovigilancia en personal de estomatología. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed. 2014;3:1-7.
8. Calzado de Silva MC, Rodríguez JL, Peña MS. Enfermedades causadas por fármacos en la cavidad bucal. MEDISAN. 2015;19(11):1386.
9. Hermida MR, Morales EM, Rodríguez EM, Díaz MJH, Guevara JC, Castro AM. Farmacovigilancia intensiva de los anestésicos locales utilizados en cirugía bucal. Mediciago, 2015 [Acceso 23/09/2020];13(supl 1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13_supl1_07/articulos/a3_v13_supl107.html
10. Jiménez López G, Lara Bastanzuri MC, Bayarre Vea H, Rego Hernández JJ, García Arzola B. Costo de los efectos adversos que causan ingreso en hospitales seleccionados de Ciudad de La Habana, año 2006. Boletín fármacos. 2009 abril [Acceso 23/09/2020];12(2). Disponible en: http://www.boletin-farmacos.org/042009/advertencias_sobre_medicamentos_Investigaciones.asp#Costo%20de%20los%20efectos%20adversos%20que%20causan%20ingreso%20en%20hospitales%20seleccionados%20de%20ciudad%20de%20la%20Habana
11. García FD, Jiménez LG. La Farmacovigilancia en el Sistema Nacional de Salud de Cuba. La Habana: ccd fv; 2002.
12. Gaceta Oficial de la República de Cuba. Reglamento para la evaluación y el control estatal de equipos médicos. Resolución Ministerial 184/2008. No. 064. 2008. [Acceso 23/09/2020]. Disponible en: https://www.gacetaoficial.gob.cu/pdf/GO_O_064_2008.rar
13. Colectivo de Autores. Formulario Nacional de Medicamentos. 4ta. ed. La Habana: Ecimed; 2014. [Acceso 23/09/2020]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/formulario_nac_medicamentos_4taed/indice_p.htm
14. Ministerio de Salud Pública; Cuba. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2015. 2016. [Acceso 23/09/2020]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2016.pdf>

15. Hernández AR, Cruz CMAB, Furones JA. Conocimientos y prácticas sobre farmacovigilancia en personal de estomatología. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed*. 2014;3:1-7.
16. Romero R. Reacciones adversas a medicamentos en mujeres. *Manifestaciones estomatológicas y Farmacovigilancia*. Montevideo; 2013.
17. Zavaleta Vargas JV. Efectos adversos de los fármacos en Odontología. Universidad Inca Garcilaso de la Vega. Facultad de Estomatología. Lima; 2017.
18. Rodrigues MCS, De Oliveira C. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos en polifarmacia en adultos mayores: una revisión integradora. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2016 [Acceso 23/09/2020];24(e-2800):1-17. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/es_0104-1169-rlae-24-02800.pdf
19. Gruszycy R, Tauguinás A, Soro A, Alba D, Gruszycy A. Perfil de reacciones adversas a medicamentos notificadas en Chaco, Argentina. *Rev Cubana Farm*. 2014 Jun [Acceso 23/09/2020];48(1):89-95. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?Sid=59ee1ff5-3e42-4828-9e47-6f769dc70d12%40sessionmgr4007&vid=7&hid=4112>
20. Bascones A, Muñoz M, Bascones C. Reacciones adversas a medicamentos en la Cavidad oral. *Med Clin*. 2015 [Acceso 23/09/2020];144(3):126-31. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2>
21. Ramírez JA. Frecuencia de los eventos adversos que se presentaron en el área de endodoncia año 2013 [Tesis doctoral]. Bogotá: Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana; 2013.
22. Hermida RM. Farmacovigilancia intensiva de los anestésicos locales utilizados en Cirugía Bucal. *Mediciego*. 2007 [Acceso 23/09/2020];13(Supl. 1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13_supl1_07/articulos/a3_v13_supl107.html
23. Hernández NA, Tasé MMJ, Chea GN, Jiménez López G. Vigilancia activa de reacciones adversas medicamentosas en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, julio 2009-junio 2010. *Rev Electron Biomed*. 2013 [Acceso 23/09/2020];3:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu>
24. Alfonso OI, Jiménez LG, Broche VL, Lara BC, García FA. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. *Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012*. *Rev Cubana Med Gen Integ*. 2013;29(3):312-27.
25. García MAJ, Alonso CL, López PP, Yera AI, Ruiz SAK, Blanco Hernández N. Consumo de medicamentos referidos por la población adulta de Cuba, año 2007. *Rev Cubana Med Gen Integ*. 2009 Dic [Acceso 23/09/2020];25(4):[aprox 12p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S086421252009000400002&lng=es
26. Salcedo JD, Vila IA. Revisión sistemática de eventos adversos en el servicio de odontología. *Revista Colombiana de Investigación en Odontología*. 2014;5(14):116-27.
27. Rocha MT. Incidentes adversos producidos por materiales y sustancias químicas de uso odontológico. *Corrientes: Universidad Nacional del Nordeste, Comunicaciones Científica y Tecnológicas*; 2005.
28. Biocina Lukenda D, Diz PD. US3 Allergy in dental practice. *Oral Diseases*. 2006;12(Supl 1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.16010825.2006.01306_14.x/abstract
29. Mediavilla A, García-Lobo JM. Antibióticos betalactámicos. Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. En: Flórez J. *Farmacología humana*. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 356-972.
30. Díaz GW, Cardeu Pardo C, Jorquera CH. Alergia a los metales en odontología. En: Romo OF, Díaz WG, Schulz RR, Torres MA. *Tópicos de odontología integral*. Santiago de Chile: Universidad de Chile; 2011. [Acceso 23/09/2020]. Disponible en: <http://www.captura.uchile.cl/bitstream/handle/2250/108258/topicos-de-odontologia.pdf>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.

Contribución de autores

Raúl Felipe Ruiz Muratte <https://orcid.org/0000-0002-7317-6205>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Giset Jiménez López <https://orcid.org/0000-0001-9103-7172>: Redacción del borrador del artículo. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Lisbet Rico Suárez <https://orcid.org/0000-0002-0412-0902>: Redacción del borrador del artículo. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ismay Alfonso Orta <https://orcid.org/0000-0002-0694-7022>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.



Artículo original de investigación

Validación de alertas de seguridad en farmacovigilancia para la regulación de medicamentos

Validation of safety alerts in pharmacovigilance for drug regulation

Giset Jiménez López,^{1*} Ismary Alfonso Orta¹

Resumen

Palabras clave

generación de señales;
farmacovigilancia; sistema
regulador

Introducción: En todo sistema de farmacovigilancia, tanto nacional y coordinado por la autoridad reguladora nacional (ARN), como regional o institucional debe estar implantado un procedimiento de detección de señales o alertas tempranas de seguridad de medicamentos. Deben existir procedimientos documentados para analizar las tendencias de seguridad para la priorización y validación de señales, tomar decisiones y adoptar medidas reguladoras para la protección de la salud. **Objetivos:** Caracterizar las reacciones adversas inesperadas o desconocidas en la base de datos de seguridad de medicamentos del CECMED, validar las reacciones adversas consideradas señales de forma cualitativa e implementar un sistema de priorización y validación de alertas de seguridad de medicamentos en farmacovigilancia. **Métodos:** Se realizó un estudio en dos etapas, una cuantitativa, observacional de farmacovigilancia pasiva, en el periodo 2014-2018 en Cuba. Se trabajó con el universo de las notificaciones de pacientes con RAM clasificadas como no descritas reportadas en la base de datos de farmacovigilancia FarmaVigiC. Se evaluaron los reportes según variables demográficas y propias de la reacción adversa. La segunda etapa consistió en la validación de estas reacciones al aplicar un algoritmo cualitativo. **Resultados:** Durante el periodo del estudio se obtuvieron 9950 reportes de reacciones adversas clasificadas como no descritas que representaron el 10,9 %. Se establecieron los análisis y se obtuvo la lista de combinaciones fármaco-reacción adversa a partir de la aplicación de un algoritmo cualitativo. **Conclusiones:** La base de datos nacional provee datos para analizar señales en el país. Aunque la metodología de generación de señales difiere de las de otros países sigue los principios enunciados para esta actividad. Es necesario un documento regulador que incluya la priorización para el análisis de señales y la comunicación de estos riesgos.

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: giset@cecmecmed.cu

Keywords

signal generation; pharmacovigilance; regulatory system

Abstract

Introduction: In any pharmacovigilance system, both national and coordinated by the national regulatory authority (ARN), as well as regional or institutional, a procedure for detecting signals or early alerts for drug safety must be implemented. Documented procedures should be in place to analyze security trends for signal prioritization and validation, make decisions, and adopt regulatory measures for health protection. **Objectives:** To characterize unexpected or unknown adverse reactions in the CECMED drug safety database, qualitatively validate adverse reactions considered signals, and implement a system for prioritizing and validating drug safety alerts in pharmacovigilance. **Methods:** A two-stage study was carried out, one quantitative, observational of passive pharmacovigilance, in the period 2014-2018 in Cuba. We worked with the universe of notifications of patients with ADR classified as not described reported in the pharmacovigilance database FarmaVigiC. The reports were evaluated according to demographic variables and those specific to the adverse reaction. The second stage consisted in the validation of these reactions by applying a qualitative algorithm. **Results:** During the study period, 9950 reports of adverse reactions classified as not described were obtained, representing 10.9%. The analyses were established and the list of drug-adverse reaction combinations was obtained from the application of a qualitative algorithm. **Conclusions:** The national database provides data to analyze signals in the country. Although the signal generation methodology differs from that of other countries, it follows the principles set forth for this activity. A regulatory document is needed that includes prioritization for signal analysis and communication of these risks.

Recibido: 28/11/2020
Aceptado: 09/12/2020

INTRODUCCIÓN

En todo sistema de farmacovigilancia, tanto sea nacional y coordinado por la Autoridad Reguladora Nacional (ARN), como a nivel regional o institucional debe estar implantado un procedimiento de detección de señales o alertas tempranas de seguridad de medicamentos. Deben existir en la ARN procedimientos documentados para analizar las tendencias de seguridad para la priorización y validación de señales con el fin de tomar decisiones y adoptar medidas reguladoras para la protección de la salud.^(1,2,3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una "señal" como la "información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación indeterminada o incompletamente documentada previamente. Por lo general, es necesario tener más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información. Una señal es la información que surge de una o varias fuentes (incluyendo observaciones y experimentos), que sugiere una potencial asociación causal nueva, o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida previamente, entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, tanto adversos como beneficiosos, y que se juzga como suficientemente probable como para justificar una acción verificadora."^(1,2)

La identificación de señales en una base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia requiere una revisión cuidadosa de los eventos y notificaciones individuales. Una revisión clínica cuidadosa, informada, rutinaria, sistemática y estandarizada de las notificaciones del centro, con los registros y una reunión adecuada de buenos datos proporciona la forma más rápida y satisfactoria para identificar reacciones adversas previamente no conocidas o no esperadas. Es esencial continuar a través del proceso completo: desde la evaluación de la relación a la identificación de señales, al fortalecimiento de la señales y a la comunicación de los hallazgos para la retroalimentación de profesionales sanitarios, de la industria farmacéutica y pacientes.^(3,4,5)

Entre las fuentes específicas de señales se incluyen los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, los sistemas de vigilancia activa, los estudios epidemiológicos, las publicaciones científicas y otras fuentes de información. En los sistemas que reúnen un gran volumen de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM), bien por la introducción de sistemas de notificación electrónica para los pacientes y para los profesionales sanitarios, o bien por la obligación de los laboratorios farmacéuticos de notificar las RAM, es necesario el manejo de esta información mediante bases de datos, que permitan la detección de señales a través de revisiones periódicas de toda la información.^(3,4,5)

En los procesos de identificación de señales a partir de la revisión de casos de sospechas de RAM, se pueden seguir procesos analíticos de la información referida, mediante otros procesos que analizan aspectos demográficos y de gravedad, entre otros, que se denominan *métodos cualitativos*. Pero también se aplican procesos que tienen en cuenta resultados ponderales con estadísticos, que son los *métodos cuantitativos*.⁽⁶⁾

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en su accionar como ANR coordina y es el efector principal del sistema de vigilancia poscomercialización de medicamentos en Cuba. La estructura actual de ese sistema de vigilancia poscomercialización de medicamentos está compuesta por varios efectores y tiene al CECMED como efector principal. Está ordenada en tres niveles: el básico, con los notificadores y las entidades y redes que recopilan la información, el segundo de coordinación, control y procesamiento y un tercero para la evaluación y toma de medidas sanitarias.^(7,8,9)

El CECMED gestiona desde el 2016 una base de datos de seguridad de medicamentos que se nutre de los reportes pasivos del subsistema de farmacovigilancia del MINSAP, de los reportes activos de los puntos focales de vigilancia de la ARN, de los reportes de la industria farmacéutica y de los reportes activos de pacientes, por lo que existe una data importante de notificaciones de RAM para la identificación de alertas tempranas.^(10,11) Sin embargo, no se cuenta con un sistema informático que permita validar de forma cuantitativa las alertas de seguridad ni una disposición reguladora para la priorización de estas.

Se hace necesario entonces la caracterización del perfil de seguridad del medicamento, incluyendo qué es lo conocido y qué es lo desconocido, el planeamiento e implementación de minimización de los riesgos y la evaluación de la efectividad de estas actividades en poblaciones en riesgo de sufrir RAM.⁽¹²⁾

Para analizar o investigar señales o alertas, se debe llevar a cabo un proceso de validación y de priorización. Así, para determinar si es importante la evidencia que apoya una nueva señal, se debe validar la señal aplicando una metodología que tenga en cuenta diversos aspectos cualitativos y cuantitativos. Para priorizar una nueva señal se deben tener en cuenta diversos

factores, para identificar aquellas con impacto importante en salud pública o las otras que puedan afectar de manera significativa al perfil beneficio-riesgo del medicamento en los pacientes tratados. Este tipo de señales requiere una atención urgente y necesitan priorizar su gestión sin ningún retraso, por lo que es necesario un documento o guía de priorización dentro de la ARN.⁽¹²⁾

El propósito de este estudio es caracterizar las reacciones adversas inesperadas o desconocidas en la base de datos de seguridad de medicamentos del CECMED, validar las reacciones adversas consideradas alertas de seguridad o señales de forma cualitativa e implementar un sistema de priorización y validación de alertas de seguridad de medicamentos en farmacovigilancia para la toma de decisiones y la retroalimentación a profesionales sanitarios, de la industria farmacéutica y a los pacientes.

MÉTODOS

La investigación se realizó en dos etapas, en una primera se realizó un estudio cuantitativo observacional de farmacovigilancia pasiva, en el periodo 2014-2018 en Cuba. La segunda etapa consistió en la validación de estas reacciones al aplicar un algoritmo cualitativo para la generación de señales, del Sistema Cubano de Farmacovigilancia actualizado desde la Autoridad Reguladora Nacional.

En la primera etapa se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. Se trabajó con el universo de las notificaciones de pacientes con RAM clasificadas como *no descritas* reportadas en la base de datos de farmacovigilancia FarmaVigiC. Se excluyó las reacciones adversas notificadas para vacunas y dispositivos médicos, por tener subsistemas de vigilancia farmacológica diferentes.

La fuente de información fundamental fue la base de datos nacional de farmacovigilancia, FarmaVigiC. Está estructurada con campos primarios del formato de reporte de RAM (datos del notificador, del paciente, del medicamento sospechoso y de la reacción adversa) y campos de clasificación (intensidad, imputabilidad y frecuencia de aparición) y calidad de las notificaciones recibidas. Esta base almacena los datos contenidos en el modelo oficial de notificación de sospechas de RAM 33-36-01 y datos de evaluación de dichos efectos adversos. La confiabilidad se basa en la calidad de la notificación, la cual tiene cuatro filtros de revisión, llevada a cabo por profesionales de la salud, entrenados en la actividad de farmacoepidemiología, a nivel municipal, provincial, nacional y por especialistas de farmacovigilancia de la ARN.

Se evaluaron los reportes según variables demográficas (grupo de edad, sexo) y propias de la reacción adversa (tipo de reacción adversa, sistema de órganos afectado, medicamento sospechoso, intensidad e imputabilidad).

La base de datos FarmaVigiC fue filtrada según el campo de frecuencia, para cada año entre 2014 y 2018 de manera tal que se seleccionaron los reportes en los que la RAM principal fue clasificada como *no descrita*. Todos estos reportes se incluyeron con independencia de la intensidad y la imputabilidad de descripción de la RAM no descrita. Con estos reportes se confeccionó una nueva base de datos secundaria, que conservó todos los campos presentes en la FarmaVigiC. Esta tarea se realizó por dos profesionales de la ARN, especialistas de segundo grado en Farmacología, una Máster en Economía de la Salud y Doctora en Ciencias de la Salud, y la otra Máster

en Infectología y Doctora en Ciencias Médicas, ambas con más de 10 años de experiencia en la actividad. Se revisó la clasificación de no descrita a partir de consultar el Resumen de Características del producto y el Formulario Nacional de Medicamentos.

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica del tema objeto de investigación mediante una búsqueda en la literatura científica nacional y extranjera, mediante palabras clave: *reacciones adversas, generación de señales, farmacovigilancia*.

Como medida de resumen para datos cualitativos se utilizó las frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se presentaron mediante tablas y figuras para facilitar su mejor comprensión. La investigación tuvo en cuenta los principios éticos, y se garantizó la confidencialidad de los pacientes.

En la segunda etapa se aplicó el algoritmo del sistema cubano de Farmacovigilancia (Fig. 1).

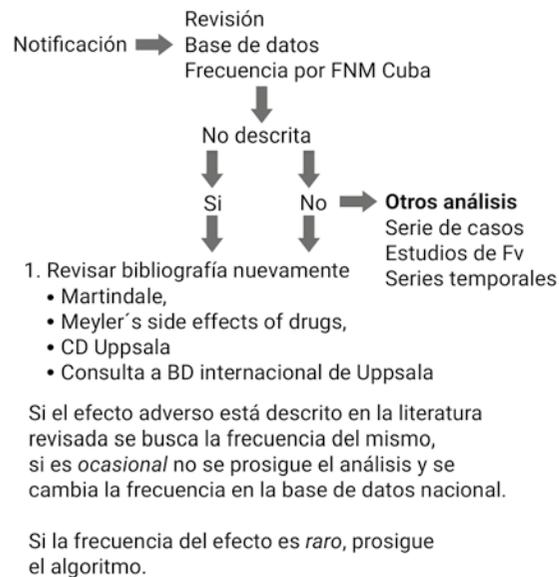


Fig. 1 - Algoritmo para la generación de señales. Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

Se realizó la evaluación cualitativa de señales y se dejaron las combinaciones fármaco-RAM no descritas en el Formulario Nacional de Medicamentos siempre que las combinaciones tuvieran más de 3 casos reportados. Se seleccionó un caso objeto de estudio al cual se le aplicó el algoritmo hasta la etapa cuantitativa de cálculo de ROR en la base de datos nacional de Farmacovigilancia mediante el software epidemiológico Epidat 3.1.

RESULTADOS

Primera etapa

Durante el periodo del estudio se obtuvieron 9950 reportes de RAM clasificadas como no descritas según su frecuencia en la base de datos nacional FarmaVigiC. Estas RAM representaron el 10,9 % del total de reportes en los años entre el 2014 y el 2018.

En este tipo de efecto adverso, al igual que en el comportamiento general, continúa sin variación la relación de 65,8 % (6546) sexo femenino / 34,2 % (3404) sexo masculino afectado por RAM. El grupo de edad con mayor número de reportes fue el de los adultos entre 19 y 59 años con 6628 notificaciones (66,6 %). Le siguieron los mayores de 60 años con 2253 notificaciones (22,6 %) y el grupo de pediatría con 1069 reportes (10,7 %).

Los tres grupos farmacológicos que más RAM causaron en este periodo fueron los antibacterianos (2187 notificaciones; 21,9 %), seguidos de los analgésicos no opioides (1748 notificaciones; 17,6 %) y los antihipertensivos (812 notificaciones; 8,2 %).

Entre las principales combinaciones fármaco-RAM no descritas notificadas en el periodo, se destacaron la combinación espasmoforte-mareos (125 reportes; 1,3 %), dipirona-vómitos (60 reportes; 0,6 %) y la doxiciclina-cefalea (36 notificaciones; 0,4 %) (Tabla 1).

Tabla 1 - Principales combinaciones fármaco-reacción adversa a medicamentos (RAM) no descritas. Cuba, 2014-2018

Fármacos sospechosos	RAM no descrita	No.	Porcentaje (%)
Espasmoforte	Mareo	125	1,3
Dipirona	Vómitos	60	0,6
Doxiciclina	Cefalea	36	0,4
Penicilina rapilenta	Taquicardia	25	0,3
Penicilina rapilenta	Disnea	27	0,3

Según la intensidad, predominaron las RAM no descritas moderadas con 6856 notificaciones (68,9 %), seguida por las leves con 3035 notificaciones (30,5 %). Hubo 51 RAM graves no descritas y 6 con desenlace mortal (Tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de RAM no descritas según su intensidad. Cuba, 2017-2017

Intensidad	No.	Porcentaje (%)
Leves	3035	30,5
Moderada	6856	68,9
Graves	51	0,5
Mortales	6	0,06
Total	9948	100

Las combinaciones fármaco-RAM con desenlace mortal fueron las siguientes cefotaxima y paro cardiorrespiratorio, vincristina y muerte súbita, cisplatino y shock hipovolémico, cefazolina y paro cardiaco, 5 fluoracilo con agitación psicomotora y anfotericina B liposomal y necrólisis tóxica epidérmica.

Según la imputabilidad predominaron las RAM clasificadas como tipo condicionales con 3995 (41,8 %). El resto se clasificaron como posibles y probables.

Segunda etapa

En la etapa cualitativa del estudio se realizó la evaluación cualitativa de señales y se establecieron las combinaciones fármaco-RAM no descritas en el Formulario Nacional de Medicamentos y combinaciones con más de 3 casos reportados. Se acordó por parte de las especialistas de farmacovigilancia el orden en que serían sometidos a análisis cuantitativo. Una selección del listado se puede observar en la figura 2. Este se consensuó en el taller de Vigilancia Activa de los Puntos Focales de la ARN realizado en febrero del 2019.

	A	B	C
3	RAM NO DESCRITA X FARMACO	Reaccion principal	
4	DIPIRONA 300 MG X 10 TABLETAS (METAMIZOL)		94
5	EDEMA MALEOLAR		3
6	EPIGASTRICO, DOLOR NO REL. ALIMEN		3
7	NAUSEAS		6
8	VERTIGO		4
9	VOMITOS		18
10	AMOXICILINA 500 MG X 10 CAPSULAS		67
11	ANSIEDAD		4
12	CEFALEA		10
13	DEBILIDAD MUSCULAR		3
14	MAREO		3
15	SUDORACION AUMENTADA		3
16	TAQUICARDIA		4
17	VISION BORROSA		5
18	PENICILINA RAPILENTA 1 000 000 U BBO.		63
19	CEFALEA		4
20	DISNEA		4
21	IRRITABILIDAD		4
22	MAREO		3
23	NAUSEAS		3

Fig. 2 - Selección del listado de combinaciones fármaco-RAM no descritas en el Formulario Nacional de Medicamentos.

En esta etapa uno de los medicamentos seleccionados fue la ciprofloxacina y se estudió la combinación ciprofloxacina-lipotimia. Primero se realizó una revisión de la literatura internacional sobre alertas de seguridad de este medicamento. Posteriormente, se evaluó cronológicamente la aparición de las alertas. Se listaron las RAM que añaden nueva información o

algún aspecto que complementa la información de las alertas existentes (lipotimia, hemorragia digestiva, hipertensión arterial, hematomas, estomatitis, vértigo, papiledema, opresión torácica e insomnio).

Posteriormente se realizó la prueba para detección cuantitativa de señales con el par ciprofloxacina-lipotimia el cual resultó ser significativo con un OR de 5,2 IC (2,54-10,6). A partir de este resultado se proponen acciones reguladoras.

DISCUSIÓN

En farmacovigilancia, una “señal” es una palabra comúnmente utilizada con un concepto muy específico detrás de ella. Aunque, las definiciones pueden variar un poco. En la introducción se declaró el concepto de señal para la OMS. Pero de acuerdo con la Agencia Europea de medicamentos (EMA) “Una señal de seguridad es la información sobre una nueva reacción adversa o una reacción conocida que potencialmente es causada por medicamentos y que necesita investigación adicional”. Sin embargo, en el portal web del Centro de Monitoreo Internacional de reacciones adversas (UMC, por sus siglas en inglés) la definición de *señal* es “básicamente una hipótesis del riesgo con un medicamento con datos y argumentos que la respaldan, derivado de los datos provenientes de una o muchas posibles fuentes de información”. Esta última definición debería ser incorporada a las regulaciones nacionales, ya que la base de trabajo con señales en Cuba es la conjunción de reportes de calidad incorporados a la base de datos nacional con la revisión de fuentes de información válidas.^(5,13,14)

La identificación de señales en una base de datos del sistema nacional de farmacovigilancia u otra base de datos de sospechas de eventos adversos o reacciones adversas requiere una revisión cuidadosa informada, rutinaria, sistemática y estandarizada de las notificaciones del centro. La recopilación y el registro integral de datos permiten de una forma más rápida y satisfactoria identificar RAM previamente no conocidas o no esperadas. Este proceso debe contemplar la evaluación de la relación, la identificación de señales, el fortalecimiento de las señales y la comunicación de los hallazgos.^(15,16)

Asimismo, se pueden llevar a cabo procedimientos cualitativos para identificar posibles señales en revistas y publicaciones científicas, incluyendo las comunicaciones de agencias reguladoras. Un ejemplo es el procedimiento que se realiza en la agencia canadiense Health Canada por parte del grupo de trabajo de coordinación e identificación de señales (SIC WG, Signal Identification / Coordination Working Group): semanalmente los integrantes del SIC WG revisan la lista predefinida de publicaciones para identificar las posibles señales de seguridad de medicamentos o farmacovigilancia con información suficiente y coherente, luego se seleccionan los artículos que se refieren a los medicamentos en seguimiento por la dirección del grupo. Cada evaluador revisa y evalúa los artículos de interés (como señales potenciales) y comparte una opinión. El grupo de trabajo decide por consenso las señales potenciales con base en un algoritmo previo de decisiones estandarizado.⁽¹⁶⁾

Las señales potenciales son revisadas, comparando su información con la información contenida en la ficha técnica de cada medicamento (Product Monograph en Canadá). Si se identifica

una señal potencial, se realiza una evaluación preliminar, teniendo en cuenta 'gravedad' de la reacción adversa, si el evento descrito es nuevo, si el producto farmacéutico es nuevo (dentro de los 2 años de aprobación en el mercado nacional o internacional), si constituye un problema de salud pública y si hay población vulnerable comprometida. También se considera la percepción del riesgo por la población general, las posibles medidas de prevención desde el punto de vista de la regulación o del manejo de riesgo, y el balance beneficio-riesgo. Este documento es circulado y discutido por todos los miembros del grupo de trabajo. El documento obtenido por consenso es presentado al grupo de "priorización de señales".⁽¹⁶⁾

El grupo de priorización de señales evalúa las señales potenciales. Las decisiones posibles son: a) descartar la señal; b) realizar una evaluación de la señal con la información disponible; c) requerir más información a la compañía titular de la autorización de la comercialización; d) continuar la vigilancia de la señal potencial en los IPS o PGR; o e) publicar una comunicación de riesgo.⁽¹⁶⁾

A nivel nacional el proceso es diferente: comienza con el filtro de la base de datos de las reacciones previamente clasificadas como "no descritas". Esto se debe a la alta notificación que presenta Cuba, lo cual es constatable en los resultados de esta publicación. Luego se analizan las combinaciones fármaco-RAM que tienen más de 3 reportes y se analiza la serie de casos en busca de elementos característicos, como tipo de RAM, secuencia temporal de aparición de la reacción adversa, dosis del medicamento y características de los pacientes. De forma paralela, se realiza la revisión de la literatura y se aplica el algoritmo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia, que incluye el análisis cuantitativo de la posible señal. Estos análisis se validan con el grupo de expertos designado en dependencia del tipo de reacción adversa y población afectada.

La debilidad del análisis nacional radica en aún no contar con un documento regulador que establezca los criterios de priorización de señales, por lo que se recomienda adoptar el documento de señales de la Red Panamericana de Armonización Farmacéutica.

Los datos obtenidos en este análisis de la base de datos deberán ser ampliados porque a mayor cantidad de datos incluidos, más se fortalecerá la detección de señales y con ello las medidas de prevención tomadas.

En el análisis de la fase cualitativa, a partir del ejemplo nacional seleccionado se estableció que la ciprofloxacina es una quinolona de segunda generación, bactericida "dependiente de la concentración" que tiene un efecto posantibiótico prolongado de 1-3 horas con actividad antibacteriana. Está indicada contra las infecciones urinarias, prostatitis, uretritis y cervicitis gonocócica, osteomielitis, infecciones respiratorias, fibrosis quística, sinusitis, otitis, infecciones biliares, infecciones de la piel y los tejidos blandos e infecciones gastrointestinales.

Entre sus desventajas se encuentra la elevada resistencia que presenta en los últimos años, su contraindicación en la población pediátrica, adolescentes en crecimiento, embarazo y lactancia, así como las recientes alertas de seguridad debido a efectos adversos, aparejado a su elevado consumo tanto en poblaciones foráneas como a nivel nacional.

Las alertas de seguridad comenzaron para este medicamento desde el 2001 donde se estableció la tendinitis y ruptura del tendón de Aquiles, reportadas por Holanda, Reino Unido, Italia y

Canadá. Posteriormente en el 2010, en Holanda se reporta estomatitis y en el 2013 la Food and Drug Administration de los Estados Unidos reportaba riesgo de daño neurológico permanente. En el 2018 se notificó otra alerta por la OMS de insuficiencia renal debido a la interacción con enalapril y en el 2019 la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicaban el riesgo de aneurisma y disección aórtica. Por tanto, se concluye que las fluoroquinolonas de uso sistémico tienen riesgo de reacciones adversas incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles en el sistema osteomioarticular y sistema nervioso central, además de ser este un efecto de clase y necesitar restricciones de uso.

A partir de tener una combinación de fármaco-RAM significativa (ciprofloxacina-lipotimia) que corrobora la señal en el sistema es posible proponer acciones de carácter regulador para el uso racional de este medicamento en la población cubana: revisión nuevamente del Resumen de Características del Producto y retroalimentación al fabricante. Las reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles, aunque se consideran poco frecuentes, constituyen un efecto de clase, por lo que se debe profundizar en relación con los acápites RAM, contraindicaciones y precauciones (poblaciones especiales). Debido a la gravedad de las reacciones observadas y teniendo en cuenta que pueden producirse en personas previamente sanas, cualquier prescripción de antibióticos quinolónicos o fluoroquinolónicos deberá realizarse tras una cuidadosa valoración de su relación beneficio-riesgo. En el caso de infecciones leves o autolimitadas, los beneficios de este tratamiento no superan el riesgo de sufrir las RAM mencionadas. Se debe realizar una propuesta sobre actualización y restricción de indicaciones, así como estrategias de vigilancia activa, estudios posautorización y estudios de utilización de medicamentos en el país. Es importante realizar una comunicación de riesgo a profesionales sanitarios y una nota informativa a pacientes.

Por último, la prioridad en el análisis de señales en el sistema se realiza a partir de alertas internacionales, por tipo de medicamento / grupo farmacológico (biotecnológicos, biológicos, biosimilares), por tipo de RAM, por intensidad de la RAM y por reacciones adversas que afecten a poblaciones vulnerables.

CONCLUSIONES

La base de datos nacional provee datos para analizar señales en el país, que la metodología de generación de señales, aunque difiere con la de otros países sigue los principios enunciados para esta actividad. Es necesario un documento regulador que incluya la priorización para el análisis de señales y la comunicación de estos riesgos.

RECOMENDACIONES

Se recomienda ampliar la investigación porque a mayor cantidad de datos incluidos, más se fortalecerá la detección de señales y con ello las medidas de prevención tomadas. Además, se debe adoptar el documento de señales de la Red Panamericana de Armonización Farmacéutica con criterios de priorización de señales para el contexto nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia Española del Medicamento. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica de Medicamentos de Uso Humano. 2011 Dic [Acceso 20/02/2017]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/industria/Inspeccion-BPFV/docs/CTI.BPFV.127.00.11.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud. Punto de vista. Parte 1. Vigilando hacia medicinas más seguras. Uppsala Monitoring Centre: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2003 [Acceso 20/02/2017];[aprox 19p.]. Disponible en: <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=105827&mn1=7347&mn2=7259&mn3=7297&mn4=7495>
3. Talbot J, Waller P, ed. Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions. 6th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2004.
4. Comunidad Económica Europea. A. Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano. Regulación de medicamentos en la Unión Europea. Volumen 9. 2010 [Acceso 20/02/2017]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf
5. Ministerio de Sanidad y Consumo; España. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2010 [Acceso 20/02/2017];[aprox. 15 p.]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf
6. 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: OPS; 2011 [Acceso 20/02/2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
7. Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y procedimientos del sistema cubano de Farmacovigilancia. 2011 Dic [Acceso 20/02/2017]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
8. Jiménez López G, Alfonso Orta I. Gestión del riesgo en farmacovigilancia En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, eds. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 120-42.
9. Sánchez C, Yáñez R, Hevia R. Un enfoque del desarrollo del sistema cubano de vigilancia post-comercialización para medicamentos y vacunas. Anuario Científico CECMED. 2010 [Acceso 20/02/2017];8:7-22 [aprox 6 p.]. Disponible en: <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/Pubs/Anuario/AC%202010.pdf>
10. BRPSP. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. 2007 [Acceso 20/02/2017];[aprox. 18 p.]. Disponible en: http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/Res_BRPS-04-07.pdf
11. Sánchez González C, Hevia Pumariega R, Hernández Mullings A, Pérez Cristiá R. Vigilancia de Medicamentos en Cuba. Desarrollo actual y nuevos retos. Red PARF Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica. 2011 [Acceso 20/02/2017];[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=13898&Itemid=
12. Herrera Comoglio R, Alesso L. Reacciones adversas a medicamentos. En: Farmacovigilancia: hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Córdoba: Raquel Herrera Comoglio Ediciones; 2012. p. 143-90.

13. European Medicines Agency. Signal management. 2017 [Acceso 20/02/2017]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance>
14. Uppsala Monitoring Centre. Signal detection for national pharmacovigilance centers with small data sets. Uppsala, Sweden; 2020. p. 30.
15. Organización Panamericana de la Salud. Señales en farmacovigilancia para las Américas. Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de las Américas. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2016.
16. Agencia Europea de Medicamentos. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Agencia Europea de Medicamentos (EMA); 2012. Doc. ref. EMA/827661/2011

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo

Contribución de autores

Giset Jiménez López <https://orcid.org/0000-0001-9103-7172>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ismayr Alfonso Orta <https://orcid.org/0000-0002-0694-7022>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.



Presentación de proyecto

Proyecto Regional Iniciativa de las Agencias Reguladoras Nacionales de medicamentos para la contención de la resistencia antimicrobiana

Regional Project Initiative of the National Regulatory Agencies of drugs for the containment of antimicrobial resistance

Ismary Alfonso Orta,¹ Giset Jiménez López,^{1*} Alida Hernández Mullings,¹ Reynaldo Hevia Pumariega,¹ Odalys Bravo Teles,¹ Ileana Fleitas Estevez,² Rafael Pérez Cristía¹

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana es uno de los grandes problemas en la actualidad. Se estima que, dentro de 30 años, las enfermedades infecciosas resistentes podrán ser la primera causa de muerte en la población. Por ello, la Organización Mundial de la Salud lanzó su Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos aprobado por la 68.^a Asamblea Mundial de la Salud en mayo del 2015. En este contexto, la Organización Panamericana de la Salud aprobó el Plan de acción sobre la resistencia a los antimicrobianos en octubre del 2015, cuyo objetivo es que los Estados Miembros adopten todas las medidas necesarias, de acuerdo con su situación, necesidades y prioridades, para tratar y prevenir las enfermedades infecciosas mediante el uso responsable y racional de medicamentos y otras tecnologías sanitarias seguros, eficaces, accesibles, asequibles y de calidad garantizada. En consonancia, surge el proyecto de las Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos para la Contención de la Resistencia Antimicrobiana, aprobado por la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. La información sobre la vigilancia del consumo de los antimicrobianos puede constituir el primer paso para crear conciencia de la importancia del cuidado en la prescripción de estos fármacos. Los resultados del proyecto combinados con el seguimiento de la resistencia pueden ayudar a establecer políticas de utilización de antibióticos y guías locales de tratamiento empírico, para el manejo adecuado de los casos y realizar un uso racional de este grupo farmacológico. La Autoridad Reguladora Nacional

Palabras clave

antibióticos; resistencia antimicrobiana; autoridades reguladoras

Keywords

antibiotics; antimicrobial resistance; Health Register

en Cuba apoya el desarrollo del Plan Nacional de Contención de la Resistencia Antimicrobiana, y mantiene un trabajo interdisciplinario con la Red de Puntos Focales y el Ministerio de Salud Pública.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is one of the big problems today. It is estimated that, within 30 years, resistant infectious diseases may be the leading cause of death in the population. For this reason, the World Health Organization launched its Global Plan of Action on Antimicrobial Resistance approved by the 68th World Health Assembly in May 2015. In this context, the Pan American Health Organization approved the Plan of action on antimicrobial resistance in October 2015, the objective of which is for Member States to adopt all necessary measures, according to their situation, needs, and priorities, to treat and prevent infectious diseases through the responsible and rational use of safe, effective, accessible, affordable and quality-assured medicines and other health technologies. In line with this, the project of the National Regulatory Authorities of Medicines for the Containment of Antimicrobial Resistance, approved by the Pan American Network for the Harmonization of Pharmaceutical Regulations, arises. Information on surveillance of antimicrobial use can be the first step in raising awareness of the importance of care in prescribing these drugs. The results of the project combined with the monitoring of resistance can help to establish policies for the use of antibiotics and local empirical treatment guidelines, for the adequate management of cases and a rational use of this pharmacological group. The National Regulatory Authority in Cuba supports the development of the National Plan for Containment of Antimicrobial Resistance, and maintains interdisciplinary work with the Network of Focal Points and the Ministry of Public Health.

*Recibido: 28/11/2020
Aceptado: 09/12/2020*

INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana es uno de los grandes problemas en la actualidad. Se estima que, dentro de 30 años, las enfermedades infecciosas resistentes podrán ser la primera causa de muerte en la población.⁽¹⁾ En los Estados Unidos se reporta cada año más de 2,8 millones de personas con infecciones resistentes a los antimicrobianos, lo que resulta en más de 35 000 muertes,⁽²⁾ mientras que en Europa, se estima 33 000 muertes anuales por esta misma causa.⁽³⁾

El problema deriva del mal uso de los antibióticos en medicina, del abuso de ellos en veterinaria y de las malas condiciones de higiene en los centros sanitarios o en la cadena alimentaria. Otro factor que influye es la falta de innovación en el sector. La investigación de medicamentos recae principalmente en las compañías farmacéuticas, las cuales buscan un retorno económico. La industria invierte, principalmente, en la investigación de aquello que le resulta más rentable, por ejemplo, fármacos para el tratamiento de enfermedades crónicas. En cambio, los antibióticos que son un tratamiento de corta duración no son prioridad.⁽⁴⁾

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana, Cuba.

²Organización Panamericana de la Salud. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: giset@cecmecmed.cu

Ante esta problemática creciente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanza su Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos (ATM) aprobado por la 68.ª Asamblea Mundial de la Salud en mayo del 2015.⁽⁶⁾ Asimismo, la Asamblea General de las Naciones Unidas adoptó en el 2016 una declaración política sobre el tema.⁽⁶⁾ Ambos documentos reconocen que la resistencia a los ATM es una amenaza para la salud pública mundial y recalcan la necesidad de optimizar el uso de estos medicamentos.

En este contexto, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) aprueba su Plan de acción sobre la resistencia a este grupo farmacológico, en octubre del 2015 (documento CD54/12, Rev. 1 y resolución CD54.R15).⁽⁷⁾

El objetivo de este plan de acción es que los Estados Miembros adopten todas las medidas necesarias posibles, de acuerdo con su situación, necesidades y prioridades, a fin de garantizar su capacidad para tratar y prevenir las enfermedades infecciosas mediante el uso responsable y racional de medicamentos y otras tecnologías sanitarias seguros, eficaces, accesibles, asequibles y de calidad garantizada.

En consonancia con lo indicado, surge el proyecto de las Autoridades Reguladoras Nacionales (ARN) de Medicamentos para la Contención de la Resistencia Antimicrobiana, que fue aprobado por la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). Este Proyecto se encuentra bajo el objetivo estratégico 2 de esta Red: Definir prioridades, estrategias y mecanismos para la convergencia y armonización regulatoria, y apoyar su difusión, adopción e implementación por parte de las ARN. De esta manera, se impulsa el desarrollo de acciones en la contención de la resistencia antimicrobiana, algunas en forma directa por estar bajo sus atribuciones, y en otros casos mediante la difusión de información, el establecimiento de los nexos adecuados y la colaboración entre todos los actores relacionados.

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), en calidad de Autoridad Reguladora Cubana, fue seleccionado punto focal desde marzo del 2017 y participa en cinco líneas de trabajo:

1. Estudios de prevalencia puntual de uso (PPS).
2. Programas de Uso Apropiado de Antimicrobianos (PROA).
3. Fiscalización y control de la venta de antimicrobianos.
4. Estrategia de Comunicación-Campaña.
5. Evaluación de consumo nacional.

En diciembre del 2018 se constituyó el grupo regulador para la contención de la resistencia antimicrobiana en Cuba, integrado por especialistas con alta calificación y experiencia en el tema. El proyecto cuenta con la anuencia del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) para compartir los datos y resultados de cada línea. Su desarrollo permite el intercambio y consenso entre las instituciones participantes para avanzar sobre una brecha sensible en la regulación en la mayoría de los países que tiene consecuencias graves en la salud pública, lo cual facilita la convergencia regulatoria.

Líneas de trabajo para la contención de la resistencia antimicrobiana

Estudios de prevalencia puntual de uso

Esta línea se propuso como objetivo conocer los patrones de uso de ATM en pacientes internados, tanto en términos cuantitativos como cualitativos. Se revisaron todas las salas de hospitalización durante un periodo no mayor de 3 semanas para determinar la prevalencia de uso de estos fármacos en cada uno de los servicios y su adecuación a guías locales, nacionales o internacionales reconocidas.

La colecta de los datos incluyó 10 hospitales, durante el periodo de diciembre del 2018 hasta agosto del 2019, y se identificaron datos de la institución, del paciente y del tratamiento ATB. El estudio se presentó en los comités científicos y de ética de las instituciones participantes para su aprobación.

Entre los principales resultados se registraron 1197 pacientes, de ellos tratados con antibióticos 570 (47,6 %). La prevalencia de uso según el tipo de servicio mostró un 70,8 % en las unidades de cuidados intensivos, 63,7 % en los servicios quirúrgicos y 48,2 % en los servicios médicos.

Las principales indicaciones que motivaron el uso se correspondieron con infecciones adquiridas en la comunidad (neumonías e infección de partes blandas) y profilaxis quirúrgica.

Los antimicrobianos más utilizados se muestran en la figura. Se realizó un total de 643 prescripciones: 25,5 % de ceftriaxona, 16,5 % de cefuroxima y 12 % de metronidazol.

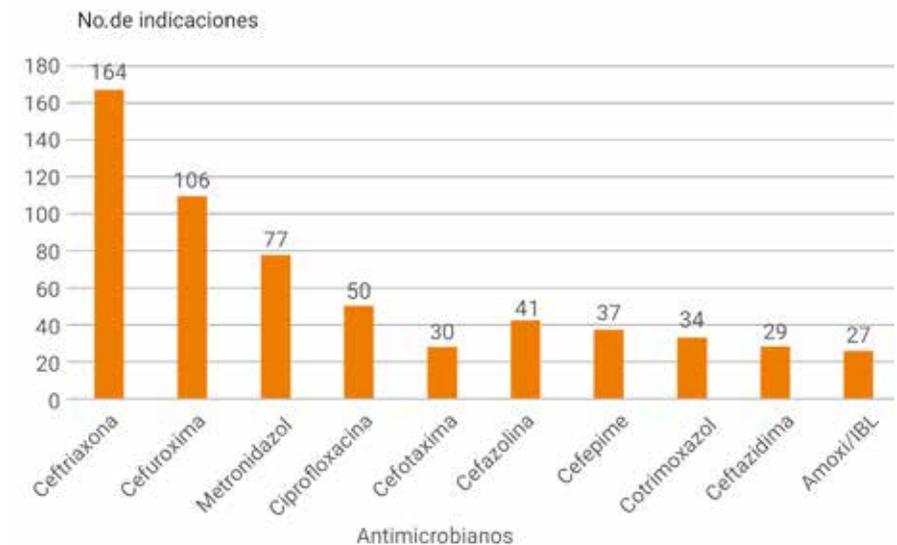


Fig. - Principales antimicrobianos indicados. Estudios de prevalencia puntual en Cuba, diciembre 2018-agosto 2019. Del total de prescripciones realizadas entre el 20-47,4 % no siguen pautas. Los servicios quirúrgicos presentaron el menor porcentaje de cumplimiento de los protocolos de tratamiento.

Se concluye que el conocimiento de los patrones de uso de antibióticos en pacientes hospitalizados permite diseñar estrategias para promover un uso racional y responsable de los antimicrobianos.

La estrategia terapéutica debe individualizarse de acuerdo con la sensibilidad antibiótica, la gravedad de la infección y las características del paciente. Es recomendable consultar a los equipos de los Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) de cada centro para que asesoren sobre el manejo terapéutico de este tipo de infecciones complejas.

Programa de Optimización de Antimicrobianos

Esta línea de trabajo posee como objetivo implementar un PROA en el hospital, o fortalecer los que vengán desarrollando actividades de control de uso de ATM en forma aislada, no programática ni incorporada a la estructura hospitalaria.

Estos programas aportan herramientas para la mejor utilización de estos medicamentos en el contexto de cada cuadro clínico y de acuerdo con las características específicas de cada paciente, por cuanto implica la elección del ATM correcto, en el momento, dosis, vía y duración adecuadas. Los beneficios demostrados de estos programas son la reducción significativa en el uso de los ATM, con su consiguiente ahorro de recursos, la reducción de la mortalidad, la disminución de las infecciones por *Clostridium difficile*, el acortamiento de la internación hospitalaria, la disminución de la resistencia bacteriana y la reducción de los efectos adversos.⁽⁸⁾

Las 10 instituciones hospitalarias participantes en la fase inicial completaron un *check list* basal, como diagnóstico del funcionamiento de la actividad y como punto de partida para la confección e implementación del PROA institucional.

Durante el periodo 2019-2020 se han desarrollado acciones como parte del desarrollo de este programa:

- Reestructuración de la comisión de ATM y ajuste de su funcionamiento.
- Aumento de la interacción con el Servicio de Microbiología del hospital.
- Revisión y aprobación de las políticas de uso de ATM.
- Reconocimiento de un líder local en cada servicio para el trabajo conjunto en la adherencia a los protocolos de tratamiento.
- Monitoreo mensual de calidad de la prescripción.
- Monitoreo del consumo y de los costos de los principales ATM en la institución.
- Evaluación de conocimiento sobre los ATM en médicos prescriptores.
- Capacitación.
- Presencia de un espacio en la página web del hospital para las novedades, protocolos y recursos educativos relacionados con el tema.
- Seguimiento por la comisión de ATM de cada solicitud a la farmacia para supervisar su uso.

Como parte de los próximos pasos se debe confeccionar el PROA institucional con indicadores de medida y cronograma de implementación en los hospitales participantes.

Fiscalización y control de la venta de antimicrobianos

En Cuba, la venta de antibióticos se realiza por receta médica. En 1991 comienza el control de la prescripción, con la creación del primer Programa Nacional de Medicamentos y a partir de este momento se implementaron medidas de control y fiscalización de la prescripción. Estas medidas se actualizan en cada versión del Programa.⁽⁹⁾

Los ATM representan el 16,5 % del total de los medicamentos del Cuadro Básico de medicamentos del país en el 2019.⁽¹⁰⁾ El CECMED otorga el registro sanitario y la autorización de comercialización de los productos, incluidos los ATM, acorde con las normas y directrices internacionales con el fin de garantizar que los productos sean de calidad asegurada, seguros y eficaces.

Existen ATM con diferentes niveles de distribución según la indicación y el uso estratégico. La venta en la red de farmacias comunitarias se realiza por prescripción de un facultativo (médicos y estomatólogos). Para ello, se utiliza la receta médica, donde es requisito obligatorio reflejar el diagnóstico que motiva la indicación, con una vigencia de 7 días. En algunos casos se encuentra regulada la cantidad a dispensar en cada receta. La prescripción está basada en la decisión médica, derivada de su necesidad terapéutica.

Los servicios farmacéuticos cuentan con el Reglamento General⁽¹¹⁾ y el *Manual de normas y procedimientos para farmacias comunitarias*.⁽¹²⁾ Estos documentos constituyen herramientas metodológicas para desarrollar las actividades diarias en estas farmacias y garantizar un control de la venta de los medicamentos.

Asimismo, la Autoridad Reguladora trabaja de manera conjunta, en la contención de la resistencia antimicrobiana, con la Dirección de Medicamentos y Tecnología del Ministerio de Salud y el Laboratorio Nacional de Referencia para la Microbiología del Instituto Pedro Kourí. Además, desarrolla actividades con sus puntos focales, con especialistas de la asistencia médica (epidemiólogos, farmacoepidemiólogos, microbiólogos y farmacéuticos) y con la Industria Biofarmacéutica Nacional para fomentar el uso racional de los antimicrobianos.

Actualmente, se encuentra en fase de confección un documento (*guía/check list* para inspecciones a farmacias), con el propósito de ser aplicado en las visitas ministeriales a la red de farmacias comunitarias y durante los monitoreos de mercado realizados por la Autoridad Reguladora Nacional.

Estrategia de Comunicación-Campaña

La OPS cuenta con una estrategia de comunicación que se enmarca en el Plan de Acción de esta organización sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (Documento CD54.R15).⁽⁷⁾ Se insta a los países a diseñar e implementar acciones concretas para la contención de la resistencia a los ATM y a actuar en forma urgente para promover su uso adecuado, a partir de un enfoque integral para el proceso de utilizar la educación y la comunicación, con el fin de promover el uso responsable de ATM por parte de individuos y consumidores.

Cuba forma parte de esta campaña cuyos objetivos son diseñar una estrategia de comunicación sobre la problemática de la resistencia antimicrobiana y los riesgos que esto representa para la salud humana, promover el uso racional de los antibióticos en los prescriptores a través del conocimiento y la evidencia científica mediante la vigilancia e investigación, y potenciar las alianzas estratégicas existentes con los sectores sociales para la implementación de la estrategia.

En el 2019 se creó un grupo de comunicación integrado para establecer una coordinación entre todas las instituciones involucradas con el tema para elevar el conocimiento de la población sobre la resistencia y el uso irracional de los ATM.

Se realizaron actividades de capacitación, por ejemplo:

1. Taller Uso de Antimicrobianos en Hospitales. Accionar integrado con la Autoridad Reguladora Nacional.
2. Taller de intercambio técnico en el marco de la semana mundial de concientización sobre el uso de los antibióticos 2019.
3. Taller de uso racional de Antimicrobianos. BCF Empresa 8 de Marzo/CECMED/MINSAP.
4. Actividades en el marco de la semana mundial de concientización sobre el uso de los antibióticos 2019.

Como parte de los resultados se espera un liderazgo de la ARN en la coordinación de la campaña, para lograr un cambio en el comportamiento de automedicación en la población y reducir el uso inadecuado de antimicrobianos por los prescriptores.

Evaluación de consumo nacional

El propósito de esta línea es proporcionar una metodología común para medir el consumo de ATM en los países de la Región de Las Américas que, además, siga las últimas recomendaciones de la OPS/OMS sobre vigilancia del consumo de ATM. Esta metodología permite monitorear tendencias de consumo a nivel nacional a lo largo del tiempo, facilita las comparaciones entre países y proporciona unidades de medida comunes para notificar el uso de ATM en la Región, que pueden emplearse, también, para comparaciones a escala mundial.

Se calculó el consumo de ATM en Cuba en el 2018, con la utilización de las unidades distribuidas por la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (EMCOMED) a las instituciones de salud y la red de farmacias comunitarias.

El consumo total fue de 23,5844 DID durante el 2018, lo que supone unas 267 000 personas tratadas diariamente con algún ATM en el país. En general, un 93,8 % de los antimicrobianos consumidos lo fueron por vía oral. Además, los subgrupos terapéuticos más consumidos fueron las penicilinas (J01C), seguidos de los macrólidos (J01F). Por cuanto, el consumo de ATM mayoritario correspondió a fármacos del grupo de los betalactámicos, lo cual se puede calificar de un "buen consumo". No obstante, se debe vigilar el consumo de los macrólidos y las quinolonas, por ser grupos farmacológicos que inducen resistencia antimicrobiana.

CONCLUSIONES

La información sobre la vigilancia del consumo de los ATM puede constituir el primer paso para crear conciencia de la importancia del cuidado en la prescripción de estos fármacos. Estos resultados combinados con el seguimiento de la resistencia pueden ayudar a establecer políticas de utilización de antibióticos y guías locales de tratamiento empírico, para el manejo adecuado de los casos y realizar un uso racional de este grupo farmacológico.

La Autoridad Reguladora Nacional apoya con estas actividades el desarrollo del Plan Nacional de Contención de la Resistencia Antimicrobiana, y mantiene un trabajo interdisciplinario con la Red de Puntos Focales y el Ministerio de Salud Pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
2. US Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta, GA: US Centers for Disease Control and Prevention; 2019.
3. www.ecdc.europa.eu. European Centre for Disease Prevention and Control [website]. [Access 12/12/2019]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/home>
4. Calabozo Freile B. Nuevos antibióticos para multirresistentes: fortalezas y debilidades. Ojo de Markov. 2018, No. 61.
5. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: OMS; 2015 [Acceso 02/02/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/es/>
6. Naciones Unidas. Declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos. Septuagésimo primer período de sesiones de la Asamblea General de las Naciones Unidas; 19 de octubre del 2016. Nueva York; 2016 (resolución A/RES/71/3). [Acceso 02/02/2018]. Disponible en: <http://www.un.org/es/comun/docs/?symbol=A/RES/71/3>
7. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 54.º Consejo Directivo de la OPS, 67.ª Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas. Washington DC: OPS; 2015 (documento CD54/12, Rev. 1 y resolución CD54.R15). [Acceso 02/02/2018]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=31278&Itemid=270&lang=es
8. Programas de optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medianos. Manual práctico de la OMS [Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A WHO practical toolkit]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020.
9. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Medicamentos. VI versión. La Habana; 2012.
10. Dirección de Medicamentos y Tecnologías. Cuadro Básico de medicamentos y productos naturales 2019. La Habana: Minsap; 2019.
11. Ministerio de Salud Pública. Manual de normas y procedimientos farmacia comunitaria. La Habana; 2005.
12. Gaceta Oficial. Reglamento General de Farmacias Comunitarias. GOC 2016-445-021, Salud Pública. La Habana; 2016.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autores

Ismay Alfonso Orta <https://orcid.org/0000-0002-0694-7022>: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Giset Jiménez López <https://orcid.org/0000-0001-9103-7172>: Redacción del borrador del artículo. Análisis e interpretación de los datos. Revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Alida Hernández Mullings <https://orcid.org/0000-0002-8640-3067>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Reynaldo Hevia Pumariega <https://orcid.org/0000-0002-4271-244X>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Odalys Bravo Telles <https://orcid.org/0000-0002-7923-0081>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Ileana Fleitas Estevez <https://orcid.org/0000-0002-7350-1434>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Rafael Pérez Cristía <https://orcid.org/0000-0002-2971-3683>: Recopilación de información. Análisis e interpretación de los datos. Participó en la revisión crítica y aprobación de la versión final que se envió para publicar.
